

**Pharmakoepidemiologische Untersuchungen zur  
Risikomodifikation der Demenz durch potenziell  
inadäquate Medikation bei Älteren**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**Friederike Thome-Soós**

aus Bonn

Bonn 2022

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. rer. nat. Britta Hänisch
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Jaehde

Tag der Promotion: 22. November 2021

Erscheinungsjahr: 2022

# INHALTSVERZEICHNIS

## INHALTSVERZEICHNIS

I	Abbildungsverzeichnis.....	III
II	Tabellenverzeichnis.....	IV
III	Abkürzungsverzeichnis.....	VI
<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	Grundlagen der Pharmakoepidemiologie .....	2
1.2	Datenquellen der Pharmakoepidemiologie.....	3
1.3	Studiendesigns der Pharmakoepidemiologie .....	4
1.4	Die PRISCUS-Liste.....	4
1.5	Neurodegenerative Erkrankungen .....	6
1.5.1	Morbus Alzheimer .....	6
1.5.2	Vaskuläre Demenz.....	7
1.6	Diagnostik des Demenzsyndroms.....	8
1.7	Risikofaktoren der Demenz.....	9
1.7.1	Psychopharmaka .....	9
1.7.2	Benzodiazepine und Z-Substanzen.....	10
1.7.3	Antidepressiva.....	11
1.7.4	Neuroleptika .....	14
1.7.5	Anticholinergika.....	15
<b>2.</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>20</b>
<b>3.</b>	<b>DATENBASIS UND METHODEN .....</b>	<b>21</b>
3.1	Stichprobenbeschreibung AgeCoDe .....	21
3.1.1	Kognitive Beeinträchtigung/ Demenz.....	22
3.1.2	Medikamenteneinnahme in der AgeCoDe-Studie.....	22
3.2	Stichprobenbeschreibung WIdO .....	22
3.2.1	Definition der Medikamenteneinnahme in der WIdO-Stichprobe.....	25
3.2.2	K <sub>i</sub> - Recherche (M <sub>1</sub> Rezeptor).....	25
3.2.3	Methoden zur Rezeptoranalyse–der Radiorezeptorassay .....	30
<b>4.</b>	<b>STATISTISCHE METHODEN .....</b>	<b>31</b>
4.1	Überlebenszeitanalyse.....	31
<b>5.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
5.1	WIdO-Stichprobe .....	33
5.1.1	Deskriptive Auswertung der Demenz.....	34
5.1.2	Deskriptive Auswertung der Komorbiditäten .....	35
5.1.3	Deskriptive Auswertung der PRISCUS- und der nicht-PRISCUS Medikamente .....	37
5.1.4	Multiple Regressionsanalysen der WIdO-Stichprobe.....	46

## INHALTSVERZEICHNIS

5.2	AgeCoDe-Studie.....	57
5.2.1	Deskriptive Auswertung der Demenz.....	57
5.2.2	Deskriptive Auswertung der Komorbiditäten.....	59
5.2.3	Deskriptive Auswertung der PRISCUS- und der nicht-PRISCUS Medikamente .....	60
5.2.4	Multiple Regressionsanalysen der AgeCoDe-Daten.....	67
<b>6.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>90</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>92</b>
<b>9.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>108</b>
I	WldO-Stichprobe.....	108
II	AgeCoDe-Datensatz BL-FU4 .....	139
III	Danksagung .....	171

**I Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Cholinerge Transmission an Muscarinrezeptoren ..... 16

Abbildung 2: Ausschlusskriterien AgeCoDe-Studie ..... 21

Abbildung 3: Studienverlauf der WIdO-Stichprobe..... 23

Abbildung 4: Ausschlusskriterien für die Cox-Regressionen..... 24

Abbildung 5: Ausschlusskriterien für Deskriptive Analysen..... 24

Abbildung 6: Geschlechtsspezifische Altersverteilung WIdO ..... 33

Abbildung 7: Darstellung des Sterbealters in der WIdO-Studie..... 33

Abbildung 8: Gesamtüberlebende von 2004 – 2011 ..... 34

Abbildung 9: Prävalenz der Demenz ..... 34

Abbildung 10: Altersgruppenspezifische Verteilung der Demenz von 2004 – 2011..... 35

Abbildung 11: Prävalenz der Komorbiditäten nach Geschlecht..... 36

Abbildung 12: Prävalenz der Komorbiditäten nach Altersklassen ..... 37

Abbildung 13: Prävalenz der Benzodiazepine nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS ..... 37

Abbildung 14: Geschlechtsspezifische Benzodiazepin Prävalenz..... 38

Abbildung 15: Altersgruppenspezifische Verteilung der BDZ ..... 39

Abbildung 16: Prävalenz der Antidepressiva nach PRISCUS/ nicht- PRISCUS ..... 39

Abbildung 17: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Antidepressiva..... 40

Abbildung 18: Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Neuroleptika von 2004 – 2011..... 41

Abbildung 19: Ein- Jahres-Prävalenz der Neuroleptika 2004 – 2011 nach Geschlecht..... 41

Abbildung 20: Ein-Jahres-Prävalenz der Neuroleptika nach Altersgruppen ..... 42

Abbildung 21: Prävalenz der Anticholinergika nach PRISCUS- nicht-PRISCUS ..... 42

Abbildung 22: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Anticholinergika (PRISCUS/nicht-PRISCUS) ..... 43

Abbildung 23: Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Altersgruppen ..... 43

Abbildung 24: Prävalenz der Anticholinergika stratifiziert nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor..... 44

Abbildung 25: Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub> Rezeptor stratifiziert nach ..... 44

Abbildung 26: Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub> Rezeptor stratifiziert nach Altersgruppe..... 45

Abbildung 27: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der AgeCoDe-Kohorte ..... 57

Abbildung 28: Prävalenz der Demenz in der AgeCoDe-Studie BL – Fu4 nach Geschlecht... 58

Abbildung 29: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Demenz (BL – FU4)..... 58

Abbildung 30: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Komorbiditäten (BL – FU4)..... 59

Abbildung 31: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Komorbiditäten ..... 60

Abbildung 32: Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS-BDZ ..... 60

Abbildung 33: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Benzodiazepine..... 61

Abbildung 34: Altersgruppenspezifische Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS-BDZ ..... 62

Abbildung 35: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Antidepressiva über den Studienverlauf ..... 62

Abbildung 36: Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Neuroleptika ..... 63

Abbildung 37: Prävalenz der PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika..... 64

Abbildung 38: Geschlechtsspezifische Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika ..... 64

Abbildung 39: Prävalenz der Anticholinergika nach M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität ..... 65

Abbildung 40: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Anticholinergika klassifiziert nach ihrer anticholinergen Aktivität..... 66

Abbildung 41: Zusammenfassung der Ergebnisse der Neuroleptika und Benzodiazepine .... 75

Abbildung 42: Zusammenfassung der Ergebnisse der Antidepressiva ..... 75

Abbildung 43: Zusammenfassung der Ergebnisse der Anticholinergika..... 76

## II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der muscarinergen Rezeptor-Subtypen im Gehirn (Modifiziert nach: Levey et al., 1991).....	17
Tabelle 2: Verwendete ICD- 10 Codes .....	24
Tabelle 3: Wirkstoffe der anticholinergen Risikolisten .....	26
Tabelle 4: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Quantifizierung der Affinität ( $K_i$ ) der Anticholinergika zum $M_1$ - Rezeptor.....	28
Tabelle 5: Anticholinergika ohne $K_i$ -Wert Information nach Literaturrecherche .....	29
Tabelle 6: Charakteristik von Dementen und nicht Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Neuroleptika-Exposition.....	46
Tabelle 7: Risiko einer inzidenten Demenz unter Neuroleptika-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate) .....	47
Tabelle 8: Charakteristik von Dementen und nicht Dementen für die Cox Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Benzodiazepin-Exposition .....	48
Tabelle 9: Risiko einer inzidenten Demenz unter Benzodiazepin-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate) .....	49
Tabelle 10: Charakteristik von Dementen und nicht Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Antidepressiva-Exposition .....	51
Tabelle 11: Risiko einer inzidenten Demenz unter Antidepressiva-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate) .....	52
Tabelle 12: Charakteristik von Dementen und nicht Dementen für die Cox Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika .....	53
Tabelle 13: Risiko einer inzidenten Demenz unter PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika- Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate) .....	54
Tabelle 14: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Anticholinergika .....	55
Tabelle 15: Risiko einer inzidenten Demenz unter Anticholinergika-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate) .....	56
Tabelle 16: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Neuroleptika-Exposition.....	67
Tabelle 17: Risiko einer inzidenten Demenz unter Neuroleptika-Exposition.....	67
Tabelle 18: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für BDZ- Exposition.....	68
Tabelle 20: Risiko einer inzidenten Demenz unter BDZ- Exposition .....	69
Tabelle 21: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Antidepressiva-Exposition .....	70
Tabelle 22: Risiko einer inzidenten Demenz unter Antidepressiva-Exposition .....	70
Tabelle 23: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika-Exposition.....	71
Tabelle 24: Risiko einer inzidenten Demenz unter Anticholinergika (PRISCUS/ nicht-PRISCUS) Exposition.....	72
Tabelle 25: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Anticholinergika stratifiziert nach ihrer Affinität zum $M_1$ -Rezeptor.....	73
Tabelle 26: Risiko einer inzidenten Demenz unter Anticholinergika-Exposition klassifiziert nach deren $M_1$ -Rezeptoraffinität .....	74
Tabelle 27: Deskription der Komorbiditäten (WldO).....	108
Tabelle 28: Deskription der Komorbiditäten nach Geschlecht.....	109
Tabelle 29: Deskription der Komorbiditäten nach Altersklassen .....	111
Tabelle 30: Deskription der BDZ in der WldO-Stichprobe.....	115
Tabelle 31: Deskription der Benzodiazepine nach Geschlecht .....	116
Tabelle 32: Deskription der Benzodiazepine nach Altersklassen .....	117

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 33: Prävalenz der verordneten PRISCUS/nicht-PRISCUS Antidepressiva.....	119
Tabelle 34: Deskription der Antidepressiva nach Geschlecht .....	121
Tabelle 35 ff: Deskription der Antidepressiva nach Altersgruppen .....	123
Tabelle 36: Deskription der Neuroleptika (WldO).....	127
Tabelle 37: Deskription der Neuroleptika nach Geschlecht.....	128
Tabelle 38: Deskription der Neuroleptika nach Altersgruppen .....	129
Tabelle 39: PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika.....	131
Tabelle 40: PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Geschlecht .....	132
Tabelle 41: PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Altersgruppen .....	133
Tabelle 42: Prävalenz der Anticholinergika nach M <sub>1</sub> -Rezeptoraffinität .....	135
Tabelle 43: Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M <sub>1</sub> -Rezeptor stratifiziert nach Geschlecht .....	136
Tabelle 44: Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M <sub>1</sub> -Rezeptor stratifiziert nach Altersgruppen.....	137
Tabelle 45: Deskription der Komorbiditäten (AgeCoDe) .....	139
Tabelle 46: Deskription der Demenz und der Komorbiditäten nach Geschlecht (AgeCoDe) .....	140
Tabelle 47: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Demenz sowie weiterer Komorbiditäten (BL – FU4).....	141
Tabelle 48: Deskription der BDZ.....	142
Tabelle 49: Deskription der BDZ nach Geschlecht .....	143
Tabelle 50: Deskription der BDZ nach Altersgruppen.....	144
Tabelle 51: Deskription der Antidepressiva (AgeCoDe).....	145
Tabelle 52: Deskription der Antidepressiva nach Geschlecht (AgeCoDe).....	146
Tabelle 53: Deskription der Antidepressiva nach Altersgruppen (AgeCoDe) .....	147
Tabelle 54: Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Neuroleptika .....	149
Tabelle 55: Deskription der Neuroleptika nach Geschlecht (AgeCoDe) .....	150
Tabelle 56: Deskription der Neuroleptika nach Altersgruppen (AgeCoDe).....	151
Tabelle 57: Deskription der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika (AgeCoDe) .....	152
Tabelle 58: Deskription der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Geschlecht (AgeCoDe) .....	153
Tabelle 59: Deskription der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Altersgruppen (AgeCoDe) .....	154
Tabelle 60: Prävalenz der Anticholinergika nach ihrer M <sub>1</sub> -Rezeptoraffinität .....	155
Tabelle 61: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Anticholinergika klassifiziert nach ihrer M <sub>1</sub> -Rezeptoraffinität .....	156
Tabelle 62: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Anticholinergika klassifiziert nach ihrer M <sub>1</sub> - Rezeptoraffinität.....	157
Tabelle 63: Übersicht der in den Analysen verwendeten Antidepressiva und die dazugehörigen ATC- Codes unterteilt nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS .....	158
Tabelle 64: Übersicht der in den Analysen verwendeten Neuroleptika und die dazugehörigen ATC- Codes unterteilt nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS .....	161
Tabelle 65: Übersicht der in den Analysen verwendeten BDZ und die dazugehörigen ATC- Codes unterteilt nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS.....	163
Tabelle 66: Übersicht der in den Analysen verwendeten Anticholinergika unterteilt nach ihrer Affinität zum M <sub>1</sub> -Rezeptor.....	164
Tabelle 67: Übersicht der in den Analysen verwendeten Anticholinergika und die dazugehörigen ATC- Codes unterteilt nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS .....	168

## III Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AgeCoDe	German Study on Ageing, Cognition and Dementia
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ARS	Anticholinergic Risk Scale
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
A $\beta$	Amyloid beta
BACE	Beta-Sekretase
BDZ	Benzodiazepine
BL	Baseline
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DDD	Defined Daily Doses
FU	Follow-Up
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
HR	Hazard Ratio
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
K <sub>D</sub>	Dissoziationskonstante des Radioliganden
K <sub>i</sub>	Inhibitionskonstante
M <sub>1-5</sub> Rezeptor	Muskarinrezeptor-Subtypen (1-5)
MAO-Inhibitor	Monoaminoxidase-Inhibitor
MCI	Mild Cognitive Impairment
Mio	Million
MMSE	Mini-Mental-Status-Examination
MRI	Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitor
nP	nicht-PRISCUS
NFT	Neurofibrillary tangles
nM	Nanomolar
OTC	Over-the-Counter Präparate
P	PRISCUS
PDSP	Psychoactive Drug Screening Program
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHFs	Paired helical filaments
PIM	Potentiell inadäquate Medikamente
QAV	Quartäre Ammoniumverbindung
RKI	Robert Koch-Institut
SAA	Serum-anticholinerge Aktivität
sAPP	sezerniertes APP
SD	Standard Deviation
SIDAM	Strukturierten Interviews zur Diagnose einer Demenz
SNRI	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSNRI	Selektive Serotonin und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
TZA	Trizyklische Antidepressiva
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VD	Vaskuläre Demenz
WIIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentralnervensystem
[ <sup>3</sup> H]-QNB	[ <sup>3</sup> H]-Quinuclidinyl benzilate
[L]	Konzentration



## 1. Einleitung

Aufgrund der demografischen Alterung wird die Gesundheits- und Sozialpolitik vor eine zunehmende Herausforderung gestellt, da die optimale Versorgung der fortwährend ansteigenden Zahl von Demenzkranken das Gesundheitssystem vor ökonomische und sozialpolitische Probleme stellt. Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz der Demenz im Jahr 2016 bei 1,7 Mio. Patienten in Deutschland, die jährliche Inzidenz beträgt annähernd 300.000 Menschen (Radtko, 2018). Da Demenzen unter Einbezug aller Aufwendungen eine der teuersten Krankengruppen des Lebensalters sind (Bickel, 2005), wird der Erforschung von Protektiv- und Risikofaktoren eine immer größer werdende Bedeutung beigemessen.

Obleich der Arzneimittelgebrauch hinsichtlich der Therapie und Prävention von Krankheiten eine wesentliche therapeutische Intervention darstellt, kann dieser unter Umständen zu einem eigenständigen Risikofaktor werden (Knopf, Grams, 2013). Dies bezieht sich beispielsweise auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Arzneimittelinteraktionen, Kerngebiete der Pharmakovigilanz bzw. Pharmakoepidemiologie. So definiert Strom (2005) die Pharmakoepidemiologie als den Gebrauch und Effekt von Arzneimitteln innerhalb einer definierten Population (Strom, 2005). Aus dieser Erklärung ergibt sich eine Abgrenzung zu dem integrierten Fach der (klinischen) Pharmakologie, die sich mit der Arzneimittelwirkung in Individuen anstelle von Bevölkerungsgruppen beschäftigt (Strom, 2005). Die Pharmakoepidemiologie verbindet also das Wissen und die Inhalte der Pharmakologie hinsichtlich der Teildisziplinen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit den Methoden und Fragestellungen der Epidemiologie (Strom, 2005; Wehling, 2011). Daraus ergeben sich mögliche Forschungsschwerpunkte wie Verschreibungsmuster bestimmter Arzneimittelgruppen in einer Population, Arzneimittelsicherheit bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder Arzneimittelinteraktionen (West-Strum, 2011).

Die Pharmakoepidemiologie gewinnt vor allem nach der Zulassung von Medikamenten an Bedeutung (Schädlich, Niemann, 1994), da sowohl die Anwendungsdauer in klinischen Studien begrenzt ist, als auch die Anzahl und Heterogenität<sup>1</sup> der Studienteilnehmer (Andersohn, Garbe, 2008). Somit können UAWs auch erst Jahre nach der Einnahme von Medikamenten zum Vorschein kommen (Schädlich, Niemann, 1994). Beispiele hierfür sind aus der Historie der (Pharmako-)Epidemiologie bekannt und reichen bis weit in das 20. Jahrhundert zurück. Meilensteine der Pharmakoepidemiologie sind die um 1937 aufgedeckte Sulfanilamid-Katastrophe, die in den frühen 1950 aufgedeckten UAWs von Chloramphenicol und nicht zuletzt die 1961 aufgedeckte „Thalidomid-Katastrophe“ (Strom, 2005).

---

<sup>1</sup> Beispielsweise dürfen keine Kinder, Schwangere, (Multi-) Morbide, ältere Personen in klinische Studien eingeschlossen werden. Somit liegen vor Markteinführung keine Informationen zu Effekten in diesen Bevölkerungsgruppen vor.

## EINLEITUNG

Die Daten, derer sich die Pharmakoepidemiologie bedient, lassen sich grob in Primärdaten, also Daten die eigens zu Forschungszwecken erhoben wurden, und Sekundärdaten, Daten, die ursprünglich anderen Zwecken dienten, wie bspw. Abrechnungsdaten von Krankenkassen, unterteilen (Andersohn, Garbe, 2008). Die Vor- bzw. Nachteile der Datenstrukturen werden zu einem späteren Zeitpunkt diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit stehen Verschreibungsmuster potenziell inadäquater Medikamente (PIM) für ältere Personen und deren Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung im Fokus. Die PRISCUS-Liste nimmt dabei einen besonderen Stellenwert ein: Sie gibt Hinweise auf unerwünschte ZNS-bezogene Nebenwirkungen einiger Medikamente und Medikamentenklassen. Diesem Ansatz wird in der vorliegenden Arbeit nachgegangen, um mögliche Assoziationen zwischen Exposition und dem Eintreten einer inzidenten Demenz aufzudecken. Da bisher weder eine erfolgsversprechende Therapie noch eindeutige Erklärungen zur Demenzentstehung vorliegen, sind gerade Hinweise zur Prävention der Demenz von großer Bedeutung in der Demenzforschung.

Der Einfluss von PRISCUS- und nicht-PRISCUS-Psychopharmaka auf die Kognition, untersucht in zwei unterschiedlichen Studien, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Zudem werden die Anticholinergika aufgrund der verstärkten Assoziation zu einer Demenz über die PRISCUS-Liste hinaus betrachtet. Dazu werden die Ergebnisse einer Primärdatenerhebung mit den Ergebnissen aus Routinedaten der AOK verglichen.

Einführend wird dafür der theoretische Hintergrund der Neurodegenerativen Erkrankungen dargestellt. Da die Alzheimer- und die Vaskuläre Demenz die häufigste Ursache dementieller Erkrankungen sind, werden die Krankheitsbilder näher beschrieben. Aus (pharmako-)epidemiologischer Sicht sind die Risikofaktoren der Demenz von besonderem Interesse. Wenn möglich, werden Erklärungsansätze, die im Zusammenhang zwischen Gedächtniseinbuße/Demenz und Medikamenteneinnahme stehen, erörtert. Abschließend werden die Ergebnisse diskutiert und in den Kontext des Forschungsstandes integriert.

### **1.1 Grundlagen der Pharmakoepidemiologie**

Laut Becker et al. (2017) ist die Pharmakoepidemiologie eine beobachtende Wissenschaft, die die Beziehung zwischen Medikamenteneinnahme und den dadurch erzielten Effekt (erwünscht/ unerwünscht) in definierten Bevölkerungsgruppen zum Gegenstand hat (Becker, Spöndlin, Meier In: Jaehde, Radziwill, Kloft, 2017). Durch die Analyse kausaler Zusammenhänge zwischen Exposition und Arzneimittelwirkung können therapeutische Nutzen erhöht und unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) vermieden werden. Die Pharmakoepidemiologie ist eine interdisziplinäre Wissenschaft, die das Wissen aus Pharmakologie, Pharmazie, Epidemiologie, Medizin und Statistik vereint (vgl. ebd.). Aufgrund vergangener Arzneimittel-Katastrophen wurden 1961 in Europa und in Nordamerika

## EINLEITUNG

Pharmakovigilanzsysteme implementiert. Diese sind bis heute wichtige Hilfsmittel zur Erkennung von UAW, jedoch aufgrund unvollständiger Daten und limitierter Datenqualität nur bedingt zuverlässig (vgl. ebd).

Zur Weiterentwicklung der methodischen Beurteilung der Arzneimittelsicherheit wurde 1966 erstmals innerhalb eines Projektes die kurzfristige Toxizität diverser Arzneimittel systematisch geprüft. Als Datengrundlage wurden Arzneimittelerfassungen aus 50 Krankenhäusern im Nordosten der USA genutzt.

Heute ist die Aufdeckung und Quantifizierung auch von selteneren UAW aufgrund der Digitalisierung und/ oder der weitreichenden elektronischen Erfassung von Patientendaten sowie den aktuellen statistischen Möglichkeiten vereinfacht (vgl. ebd). Komplexe Fragestellungen können anhand der Datenquellen, die der Pharmakoepidemiologie zur Verfügung stehen, bearbeitet werden. Die Vor- und Nachteile werden im Folgenden näher beschrieben.

### **1.2 Datenquellen der Pharmakoepidemiologie**

Wie eingangs erwähnt, lassen sich die zugrundeliegenden Daten der pharmakoepidemiologischen Forschung in Primär- und Sekundärdaten unterteilen. Beide Datenquellen verfügen über Vor- und Nachteile, die besonders bei der Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung sind. Ein Vorteil von Primärdaten liegt vor allen Dingen darin, dass sie eigens zum Forschungszweck erhoben wurden (vgl. Andersohn, Garbe, 2008). Das bedeutet, dass interessierende, benötigte Variablen (größtenteils) vorhanden sind. So sind bspw. Laborwerte und klinische Messgrößen, Informationen zum Rauchverhalten, Alkoholkonsum und (sozio-)ökonomischem Status in Primärdaten (eher) vorhanden (vgl. Hoffmann et al., 2008).

Sekundärdaten werden hingegen nicht zum Zweck der (wissenschaftlichen) Fragestellung erhoben. Sie sind meist Routinedaten der gesetzlichen Kranken-, Renten- und Unfallversicherung oder Daten aus (Krankheits-)Registern (vgl. Hoffmann et al., 2008). Dadurch stehen zwar (meist) große Datenmengen über einen langen Zeitraum und vergleichsweise geringem Kostenaufwand zur Verfügung, jedoch liegen die Daten auch mit einer geringeren Datentiefe vor.

Zudem sind Routinedaten non-reaktiv, denn es sind im Vergleich zu Primärdaten keine Verzerrungen durch Recall-Bias oder Non-Response zu erwarten (Hoffmann et al., 2007). Es besteht eher bei Primärdaten das Problem, dass schwerstkranke Personen nicht befragt werden (können).

Allerdings müssen auch hinsichtlich der Abrechnung von Arzneimittelabrechnungsdaten auf Limitationen hingewiesen werden. So können fehlende Informationen zur tatsächlich

eingenommenen Menge, zu Beginn und Ende der Arzneimitteltherapie, zur Selbstmedikation oder zu Privatrezepten zu Verzerrungen führen (vgl. ebd.).

### **1.3 Studiendesigns der Pharmakoepidemiologie**

Die Studiendesigns der Pharmakoepidemiologie lassen sich grob in deskriptive und analytische Studien unterteilen. Fallberichte und Fallserien sowie Korrelations- und Querschnittsstudien werden den deskriptiven Studien zugeteilt. Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien und Fall-cross-over-Studien sind den analytischen Studien zuzuordnen (Becker, Spoendlin, Meier, 2017 in: Jaehde, Radziwill, Kloft, 2017).

In der vorliegenden Arbeit wurde das Design einer multizentrischen longitudinalen Kohortenstudie (AgeCoDe) und einer longitudinalen Kohortenstudie (WIdO) gewählt.

In der Epidemiologie werden Kohorten als Gruppen bezeichnet, die innerhalb eines bestimmten Zeitraumes beobachtet werden und über gemeinsame Einschlusskriterien verfügen. Somit wird in einer Kohortenstudie die Auftretenswahrscheinlichkeit eines bestimmten Ereignisses (meist Krankheit) in verschiedenen Gruppen, also Kohorten untersucht und quantitativ erfasst (Becker, Spoendlin, Meier, 2017 in: Jaehde, Radziwill, Kloft, 2017). Die Kohorten unterscheiden sich bezüglich einer Eigenschaft (exponiert vs. nicht exponiert). Das Ziel ist der Vergleich der Inzidenz der untersuchten Krankheit in beiden Gruppen (vgl. ebd.). Die Ein- und Ausschlusskriterien der Kohorten (Alter, Heimbewohner, Sprache, Krankheiten etc.) sowie die Definition des Endpunktes (vorliegend: Demenz) müssen vor Beginn der Studie festgelegt werden. Ein ausreichend langer Zeitraum, der von der Pathophysiologie der Erkrankung abhängt, ist dabei erforderlich. So können die Follow-ups bei der Analyse akuter Effekte kürzer gewählt werden als bei der Analyse zur Entstehung einer Demenz. Hier sind Expositionsdaten über mehrere Jahre notwendig.

Die vorangegangenen Kapitel haben die Grundlagen der Pharmakoepidemiologie kurz umfasst. Der zentrale Punkt der Pharmakoepidemiologie ist die Arzneimittelsicherheit, also die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen.

Ein Instrument, das ebenfalls auf die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen abzielt, ist die PRISCUS-Liste.

### **1.4 Die PRISCUS-Liste**

Die PRISCUS-Liste gibt vermehrt Hinweise auf mögliche zentrale Nebenwirkungen bestimmter Medikamente. Aus diesem Grund ist sie in der pharmakoepidemiologischen Demenzforschung von Interesse. So kann analysiert werden, ob bei der Exposition mit bestimmten PRISCUS-Arzneimitteln innerhalb der definierten Kohorte vermehrt kognitive Einbußen bzw. Demenz (als Endpunkt) auftreten.

Die PRISCUS-Liste ist eine Sammlung von potenziell inadäquaten Medikamenten (*PIM*) für ältere Personen und wurde 2010 von Holt et al. veröffentlicht (Holt, Schmiedl, Thurmann,

## EINLEITUNG

2010). Als PIM werden solche Arzneimittel eingestuft, die möglichst nicht eingenommen werden sollen. Gründe hierfür liegen in ihrem Wirkprinzip sowie deren Möglichkeit unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorzurufen. Zudem liegt bei älteren Menschen ein veränderter Metabolismus vor, der bei der Erstellung der PRISCUS-Liste berücksichtigt wurde, ebenso mögliche Interaktionsrisiken mit anderen Medikamenten. Dosisempfehlungen und Ausweichmedikamente werden in diesen Fällen aufgezeigt (Zimmermann et al., 2013).

Solche und ähnliche Risikolisten existierten bereits vor der Veröffentlichung der deutschen PRISCUS-Liste auf internationaler Ebene. Jedoch konnten diese aufgrund unterschiedlicher Marktgegebenheiten oder Verschreibungsmuster nur begrenzt auf den deutschen Arzneimittelmarkt übertragen werden. Aus diesem Grund wurde die PRISCUS-Liste auf den deutschen Arzneimittelmarkt zugeschnitten. Sie enthält derzeit 83 Wirkstoffe aus 18 Wirkstoffklassen. Mit Einführung der PRISCUS-Liste ist erstmals eine deutsche Liste risikoreicher Arzneimittel für ältere Patienten veröffentlicht worden.

Die PRISCUS-Liste wurde in vier Schritten erstellt. Der erste Schritt umfasste eine qualitative Analyse von Risikolisten anderer Länder wie den USA, Frankreich und Kanada (Beers, 1997; Fick et al., 2003; Laroche, Charmes, Merle, 2007; McLeod, Huang, Tamblyn, Gayton, 1997). Dabei wurde der Fokus auf Verschreibungshäufigkeit, Vorhandensein und Verfügbarkeit dieser PIM auf dem deutschen Arzneimittelmarkt gelegt (Holt et al., 2010). Im zweiten Schritt wurde eine umfangreiche Literaturrecherche in den Datenbanken von u.a. Medline oder PubMed durchgeführt. Diese bezog sich auf Arzneimittelempfehlungen für ältere Patienten bzw. Probleme, die in Zusammenhang mit Arzneimitteln stehen, die vornehmlich von älteren Personen eingenommen werden. Aber auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder -interaktionen bestimmter Medikamente oder Medikamentenklassen bei mindestens 65-Jährigen waren Gegenstand der Recherche (vgl. ebd.). Die vorangegangenen Schritte bildeten die Grundlage für eine vorläufige PRISCUS-Liste (Schritt 3), mit 131 Arzneimitteln aus 24 Arzneimittelklassen. Insgesamt haben 25 Experten aus acht verschiedenen Fachrichtungen an der ersten Delphi-Befragung und 26 Experten an der zweiten Befragungsrunde teilgenommen. Eine 5-Punkte-Likert-Skala wurde zur Bewertung der PIM genutzt. Die Skala reicht von: „1: Arzneimittel, die sicher potenziell inadäquat für ältere Patienten sind“ bis „5: Arzneimittel, die ein vergleichbares Risiko für ältere und jüngere Patienten darstellen“ (Holt et al., 2010). Zusätzlich sollten Parameter wie Laborwertkontrollen, Dosisanpassungen sowie medikamentöse Alternativen angegeben werden.

Auch Begleiterkrankungen, bei denen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Arzneimittelanwendung des jeweiligen PIM vorliegt, sollten von den Experten benannt werden (vgl. ebd.).

Inwieweit (ausgewählte) PRISCUS-Arzneimittel mit weiteren unerwünschten Wirkungen oder Krankheiten einhergehen als bisher veröffentlicht wurde, ist Gegenstand dieser Arbeit. Die

## EINLEITUNG

Demenzdiagnose stellt den definierten Endpunkt in dieser Arbeit dar. Um die Zusammenhänge zwischen einer Medikamentenexposition und dem Auftreten einer Demenz zu erfassen, werden zunächst in dem folgenden Kapitel die zentralen Hintergründe der neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben.

### **1.5 Neurodegenerative Erkrankungen**

Neurodegenerative Erkrankungen umfassen eine Reihe von Krankheiten, die durch einen langsam progredienten Krankheitsverlauf und den Verlust spezifischer Neuronenpopulationen im ZNS gekennzeichnet sind (Neurodegeneration) (Jellinger, 2005). Sie treten bis auf wenige Ausnahmen im höheren Lebensalter auf und haben meist einen Ausfall der kognitiven Funktionen (Demenz) und Alltagskompetenzen zur Folge (Jellinger, 2005; Maier et al., 2010). Allen neurodegenerativen Erkrankungen sind Ablagerungen aggregierter, fehlgefalteter Proteinpartikel innerhalb oder außerhalb von Neuronen gemein. Diese Ablagerungen zeigen Übereinstimmungen hinsichtlich ihrer Art, Zusammensetzung und Lokalisation, sodass die neurodegenerativen Erkrankungen entsprechend des Ablagerungstyps, des abgelagerten Proteins und ihrer Lokalisation klassifiziert werden können (Jellinger, 2005; Kretzschmar, Neumann, 2000).

Die Unterscheidung neurodegenerativer Erkrankungen erfolgt im Groben in primäre und sekundäre Demenzen (Iglseder, 2014). Neurodegenerative, vaskuläre und gemischte Pathologien zählen dabei zu den primären Demenzen. Infektiöse Erkrankungen, zerebrale Raumforderungen, Hydrozephalus und metabolische, toxische und traumatische Ursachen werden den sekundären Demenzen zugeordnet (Bürger et al., 2003; Jellinger, 1999).

Die häufigsten Ursachen der primären Demenzen sind die Alzheimer-Demenz (60-70%), Demenz mit Lewy-Körperchen (10-20%), andere neurodegenerative Erkrankungen sowie vaskuläre Demenzformen bei zerebrovaskulärer Krankheit oder hypoxischem Hirnschaden (5-9%) (vgl. Bürger et al., 2003). Bis heute liegt für keine primäre neurodegenerative Demenzerkrankung eine Therapie zur Heilung oder Beendigung des Krankheitsverlaufes vor. Somit haben alle Diagnosen, wenn auch nach variablen Erkrankungsverläufen, über kurz oder lang eine weitreichende Pflegebedürftigkeit und verminderte Lebenserwartung zur Folge (Maier, 2010).

Da die Mehrzahl der sekundären Demenzen bei rechtzeitiger Diagnosestellung potenziell reversibel ist, liegt das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf den primären Demenzen, im Speziellen auf der vaskulären Demenz und der Alzheimer-Demenz.

#### **1.5.1 Morbus Alzheimer**

Die Alzheimer-Krankheit stellt mit bis zu 70% aller Demenzen die häufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit dar. Die „Krankheit des Vergessens“ wurde im Jahr 1907 erstmals von dem Psychiater und Neurologen Alois Alzheimer beschrieben, der die bis heute

## EINLEITUNG

charakteristischen histopathologischen Merkmale an seiner ersten Patientin Auguste D. während einer Biopsie entdeckte: eine massive Atrophie der Hirnrinde sowie histopathologische Anomalitäten, wie **extrazelluläre** Amyloid-Plaques und **intrazelluläre** Neurofibrillenbündel.

Bis heute sind die genauen Ursachen der Alzheimererkrankungen ungeklärt. Jedoch finden sich pathologische Merkmale in den Gehirnen von AD-Betroffenen. Ein Merkmal betrifft, wie eingangs erwähnt, die Bildung von amyloiden Plaques, auch „*senile Plaques*“ (SP) oder *A $\beta$ -Fibrillen* genannt. Hierbei handelt es sich um extrazellulär angelagerte aggregierte Proteine, welche infolge des APP-Metabolismus (*Amyloid-Vorläuferprotein; amyloid precursor protein*) entstehen. Nach der „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ gilt die verstärkte Bildung von A $\beta$ -Peptiden in Form unlöslicher Aggregate oder ein verminderter Abbau von A $\beta$ -Peptiden im ZNS als Ursache für synaptische Fehlfunktionen und das Absterben von Nervenzellen, oxydativen Stress sowie eine erhöhte Immunantwort und wird somit letztlich ursächlich für die Entstehung der Alzheimererkrankung angesehen (Maier et al., 2011).

Im Gegensatz dazu steht die Tau-Hypothese: Hier gelten die intrazellulär in Neuronen auftretenden Ablagerungen von neurofibrillären Bündeln („*neurofibrillary tangles*“ NFT) als Auslöser der Krankheit.

### 1.5.2 Vaskuläre Demenz

Der Krankheitsbegriff vaskuläre Demenz (VD) wird in der Literatur als heterogener, nicht einheitlich beschriebener Sammelbegriff für vaskulär verursachte Demenzen beschrieben (Haberl, Schreiber, 2005, in: Wallesch, Förstl, 2005). Er umfasst ein uneinheitliches System pathologischer Veränderungen und klinischer Symptomkomplexe (Wallesch, Förstl, 2005). So umfasst die neuropathologische Klassifikation der VD alle Demenzerkrankungen, die auf ischämische und hämorrhagische Veränderungen des Gehirns zurückzuführen sind, sowie Demenzen, die aus hypoxisch-ischämischen Schädigungen resultieren (Wallesch, Förstl, 2005). Der vaskulären Demenz VD liegt eine Reihe vaskulärer Pathologien zugrunde, die mit kognitiven Verschlechterungen und/oder der Entwicklung einer manifesten Demenzdiagnose einhergehen können. Die zerebrovaskulären Erkrankungen umfassen Territorialinfarkte, multiple embolische Infarkte, strategische Infarkte, hämodynamische Infarkte, zerebrale Blutungen oder zerebrale Mikroangiopathien (Peters, Dichgans, 2010).

Die VD stellt neben der Alzheimer Demenz die zweithäufigste Ursache einer Demenzerkrankung dar (Peters, Dichgans, 2010). Gemeinsam sind sie für 80% der Demenzen verantwortlich. Die Prävalenz der VD wird auf vier Prozent der über 65- Jährigen geschätzt. Der Anteil an Personen mit einer reinen VD ist als sehr gering einzuschätzen, bei den meisten Fällen liegen gemischte Demenzen vor (Haberl, Schreiber, 2005). Zudem ist aufgrund der erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit, zumeist mit steigendem Alter, eine Abgrenzung des

## EINLEITUNG

degenerativen vom vaskulären Anteil nicht möglich. Anders als bei der Alzheimer Demenz, von der Frauen stärker betroffen sind als Männer (Doblhammer, 2012), wird die Prävalenz der VD bei Männern doppelt so hoch geschätzt wie bei Frauen (Peters, Dichgans, 2010).

Wie bereits zuvor beschrieben ist eine Abgrenzung zwischen der Demenz vom Alzheimer Typ und einer vaskulären Demenz nicht immer eindeutig möglich, da sich die beiden Formen zum Teil gegenseitig bedingen. Beispielsweise gibt es Hinweise darauf, dass Menschen mit kognitiven Beeinträchtigungen oder einem bereits bestehenden Demenz-Syndrom auch ein erhöhtes Risiko für einen Insult haben (Wallesch, Förstl, 2005). Auf der anderen Seite besteht ein erhöhtes Risiko für eine AD nach einem Schlaganfall in jüngeren Jahren. Zudem finden sich vermehrt Zeichen einer Mikroangiopathie in den Gehirnen von AD-Patienten wieder. Des Weiteren gilt der Nachweis des ApoE4 Allels als ein Risikofaktor sowohl für die AD als auch die VD aufgrund negativ beeinflusster zellulärer Reparaturmechanismen (Wallesch, Förstl, 2005).

Auch die Amyloidangiopathie, also die Ablagerung von  $A\beta$ , scheint nicht nur ein AD-spezifisches Symptom darzustellen. Da eine Folge der Ablagerung intrazerebrale Blutungen sowie kleine, kortikal lokalisierte ischämische Infarkte aufgrund von Gefäßwandverschlüssen und -nekrosen sind, stehen die Ablagerungen auch in direktem Zusammenhang zu einer VD.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit auch bei den Analysen nicht zwischen den einzelnen Demenzformen unterschieden und keine demenzspezifische Auswertung angestrebt. Wenn im Folgenden von Demenz gesprochen wird, so handelt es sich um eine Definition, die sowohl die VD als auch die AD umfasst.

### **1.6 Diagnostik des Demenzsyndroms**

Vor dem Hintergrund einer rechtzeitigen (symptomatischen) Behandlung demenzieller Erkrankungen, ist die Früherkennung von großer Bedeutung (Hampel, Padberg, 2003). Ebenso sind das Ausschließen bzw. Erkennen anderer Ursachen, die für die Symptome in Frage kämen, sehr wichtig.

Obwohl bis heute kein alleiniger, diagnosesichernder bzw. spezifischer diagnostischer Marker für das Demenzsyndrom existiert, geben doch klinisches Bild, Verlaufsdynamik, laborchemische, neuropsychologische, neurophysiologische und bildgebende Verfahren zentrale Hinweise (Stübner, in: Hampel, Padberg, 2003). Durch den Ausschluss anderer psychiatrischer Erkrankungen mit ebenfalls kognitiven Störungen wird die klinische Diagnose gestützt. Der diagnostische Prozess stützt sich auf unterschiedliche Informationsquellen, die gemeinsam betrachtet werden müssen. Diese bestehen aus klinischer Erfahrung, empirischen Daten, neuropsychologischen (kognitive) Testverfahren sowie diversen apparativen Untersuchungen (vgl. Stübner, in Hampel, Padberg, 2003). Die kognitiven Screening-Tests umfassen u.a. den Mini-Mental-Status-Test (MMST), das Consortium to Establish a Registry



for Alzheimer's Disease (CERAD), das strukturierte Interview zur Diagnose der Alzheimer- und Multiinfarkt-Demenz (SIDAM), die Dementia Rating Scale (DRS nach Mattis), den Hachinski-Ischämie-Score sowie die Wechsler Memory Scale (Wallesch, Förstl. 2005). Diese umfassenden kognitiven Testbatterien wurden auch in der AgeCoDe-Studie von ausgebildeten Personen durchgeführt.

Zu den bildgebenden Verfahren gehören die Kernspintomografie (Computertomographie) sowie PET und SPECT.

### **1.7 Risikofaktoren der Demenz**

Neben dem Alter gelten der ApoE4-Genotyp, Depression, Schlaganfall und weitere (kardio-) vaskuläre Risikoprofile<sup>2</sup> als Hauptrisikofaktoren einer Demenz (Gao et al., 2013; Ninomiya, 2014; Qiu et al., 2001; Rasmussen et al., 2015; van der Flier, Scheltens, 2005). Aber auch eine geringe Schulbildung, eine geringe psychosoziale Aktivität sowie das Vorliegen einer leichten kognitiven Störung („mild cognitive impairment“) können mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentstehung einhergehen (Luck et al., 2007; Qiu et al., 2001; Sorman et al., 2015). Das Geschlecht als Risikofaktor einer Demenz wird kontrovers diskutiert (Hebert et al., 2001; Mielke et al., 2014; Ott et al., 1998; Ruitenberget al., 2001).

Da Psychopharmaka ein breites Spektrum an unerwünschten Wirkungen u.a. bezüglich der Kognition aufweisen, werden im Folgenden (PRISCUS-) Psychopharmaka vorgestellt und hypothesenbasiert nach Erklärungsansätzen für die Ursache kognitiver Beeinträchtigung in der Literatur recherchiert. Das Risiko einer Anticholinergika-Exposition auf eine Demenzentstehung ist aus der Literatur bekannt. Die Stärke des Risikos variiert hingegen je nach Einteilung der Anticholinergika. Aus diesem Grund werden Anticholinergika in einem eigenen Kapitel beschrieben.

#### **1.7.1 Psychopharmaka**

Psychopharmaka gehören zu den meistverordneten Medikamenten (Laux, Dietmaier, 2009). Der Jahresverkauf liegt in Deutschland bei ca. 80 Mio. Packungen. Der Umsatz für Antipsychotika/Neuroleptika liegt bei ca. 900 Mio. €, für Antidepressiva und Stimmungsstabilisierer bei fast 700 Mio. €. (vgl. ebd.).

Psychopharmaka können mehr oder weniger gezielt Stoffwechselprozesse im Gehirn beeinflussen und sie bei Störungen bzw. Fehlregulationen normalisieren (vgl. Laux, Dietmaier, 2009, S. 12). Jede Substanz, die auf die Steuerungsfunktionen des zentralen Nervensystems Einfluss nimmt und seelische Abläufe verändert, ist ein Psychopharmakon (vgl. ebd.). Hieraus ergibt sich jedoch auch deren Potenzial/Risiko für unerwünschte zentrale Nebenwirkungen.

---

<sup>2</sup> Unter Anderem Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Fettleibigkeit

## EINLEITUNG

Die Gruppeneinteilung der Psychopharmaka erfolgt in Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer (Phasenprophylaktika), Neuroleptika, Tranquilizer, Hypnotika, Antidementiva, Psychostimulanzien sowie Entzugs- und Entwöhnungsmittel. Die Klassifikation der Psychopharmaka nach Delay (1957) bezieht sich auf deren therapeutische Wirkung und umfasst zum einen Psycholeptika – mit vorwiegend dämpfender Wirkung auf die Psyche (Neuroleptika, Tranquilizer, Schlafmittel), zum anderen Psychoanaleptika – mit vorwiegend anregender Wirkung auf die Psyche (Antidepressiva, Psychostimulanzien) – und zuletzt Psychodysleptika, welche psychotische Zustände künstlich hervorrufen können, bspw. LSD oder Pilzgifte (vgl. Laux, Dietmaier, 2009, S. 12). Nach der neueren ATC-Klassifikation gibt es nur noch die Einteilung in Psycholeptika (Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika/Sedativa) und Psychoanaleptika (Antidepressiva, Psychostimulanzien und Antidementiva) (vgl. ebd.).

### 1.7.2 Benzodiazepine und Z-Substanzen

Die Namensgebung der Benzodiazepine ist auf deren chemische Struktur eines heterozyklischen Ringsystems zurückzuführen (Möhler, in: Aktories et al., 2009).

Das Indikationsgebiet der Benzodiazepine (BDZ) ist weitreichend, ergibt sich aber vornehmlich aus der Anxiolyse. Sie wirken spezifisch anxiolytisch, höher dosiert dämpfend, myotonolytisch, antikonvulsiv, hypnotisch und auch narkotisch (Lüllmann et al., 2016). BDZ werden demnach bei phobischen Störungen, Panikattacken und generalisierter Angststörung verordnet. Hinzukommt, dass sie in Kombination mit Neuroleptika bzw. Antidepressiva bei Angst im Rahmen von Schizophrenien bzw. Depressionen gegeben werden (Möhler, in Aktories et al., 2009). Zudem finden BDZ im Rahmen der Behandlung von Schlafstörungen Anwendung. In der Neurologie werden BDZ ergänzend zur Behandlung von Epilepsien und aufgrund ihres zentral muskelrelaxierenden Effekts bei Spasmen der Skelettmuskulatur verordnet (vgl. ebd.). Auch beim Alkoholentzug oder bei zerebralen Krämpfen, hervorgerufen durch Intoxikationen, werden BDZ verschrieben. Nicht zuletzt finden sie Anwendung in der Anästhesiologie (oral für Prämedikation und intravenös zur Bewusstseinsausschaltung), in der Inneren Medizin (z. B. Sedierung bei Gastroskopien) und in der Geburtshilfe (aufgrund der sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkung). In der Demenztherapie finden BDZ Anwendung bei Schlafstörungen, Angstzuständen, Aggressivität und Unruhezuständen. Schlafstörungen und Angstzustände sind vor allem im Prodromalstadium der Demenz akut. Dies muss in Auswertungen Berücksichtigung finden, um den „protopathic bias“ so gering wie möglich zu halten.

Das Nebenwirkungsspektrum kann eingeteilt werden in akute Nebenwirkungen sowie in Nebenwirkungen bei chronischer Anwendung. Ersteres umfasst Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche sowie Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Reaktionsvermögens. Als Folge der zentralen Muskelrelaxation kann eine Muskelschwäche

## EINLEITUNG

als Nebenwirkung möglich sein. Nach hoher Dosisgabe können ataktische Störungen auftreten sowie amnestische Störungen nach intravenöser Gabe. Zudem ist eine anterograde Amnesie als Nebenwirkung möglich, ebenso wie eine verminderte Libido und Zyklusstörungen (vgl. (Möhler, in Aktories et al., 2009). Bei chronischer Anwendung können affektive Verflachung, kognitive Leistungseinbußen, Beeinträchtigung der Initiative und neurologische Störungen wie verwaschene Sprache, Schwindel, Ataxie und Muskelschwäche als Nebenwirkungsspektrum auftreten (vgl. ebd.).

Die Liste der Nebenwirkungen lässt auf eine Einflussnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit schließen. Ob eine langfristige Einnahme hingegen tatsächlich mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergeht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Billioti de Gage et al., 2015; Barbui, Gastaldon, Cipriani, 2013; Fastbom et al., 1998). Laut einer Metaanalyse von 2015 (Zhong et al., 2015) konnte eine Assoziation nach einer Langzeiteinnahme von BDZ auf eine Demenz detektiert werden. Ebenso bestätigt die Arbeit von Gomm et al. (2016) einen negativen Einfluss der BDZ auf die Entwicklung einer Demenz (Gomm et al. 2016).

Der Zusammenhang zwischen BDZ-Einnahme und Demenzzustand ist nicht eindeutig geklärt. Eine mögliche Erklärung könnte darin begründet sein, dass eine BDZ-Einnahme sowohl zu einer „non-amnestic“ als auch einer „amnestic“ MCI führt (Billioti de Gage et al., 2014), welche wiederum ein direkter Risikofaktor bzw. ein Prädiktor einer Demenz darstellt (Hampel, Padberg, Möller, 2003). Zudem induziert eine Langzeiteinnahme eine Herabsetzung der Bindungsrezeptoren, was wiederum kognitive Beeinträchtigungen zur Folge hat (Billioti de Gage et al., 2014). Das Nebenwirkungsspektrum eines chronischen Gebrauchs von BDZ weist auf kognitive Leistungseinbußen und neurologische Störungen hin (Möhler, in Aktories et al., 2009). Dies könnte zur Folge haben, dass die Kapazität kognitiver Reserven schneller aufgebraucht wird und die Symptome einer Demenz somit schneller erkennbar werden (Billioti de Gage et al., 2014).

### **1.7.3 Antidepressiva**

Antidepressiva zählen zu den wichtigsten Mitteln zur Behandlung affektiver Störungen (Bönisch et al., in: Aktories et al., 2009). Eine pathologisch gesenkte Grundstimmung kann durch die Gabe von Antidepressiva gehoben werden und bis zu einem gewissen Maß können sie Wahngedanken, hervorgerufen durch Depressionen, beseitigen (vgl. ebd.). Zudem können sie den Antrieb steigern oder dämpfend bei psychomotorischer Unruhe wirken. Auch wenn die Hauptindikation der Antidepressiva in der Behandlung der affektiven Störungen liegt, besitzen einige von ihnen eine anxiolytische Wirkung und werden bei Zwangs- und Essstörungen verabreicht. Eine therapeutisch induzierte Symptomreduktion wird durch deren Anwendung aufrechterhalten. Zudem wirken sie prophylaktisch bei rezidivierend verlaufenden affektiven Episoden (Bönisch et al., in: Aktories et al., 2009). Antidepressiva werden eingeteilt in

## EINLEITUNG

Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (MRI),  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten, Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Inhibitoren), welchen allen gemein die stimmungsaufhellende Wirkung ist (vgl. ebd.). Die älteste Untergruppe der MRI bilden die nicht-selektiven Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren, welche international als trizyklische Antidepressiva (TZA) bezeichnet werden (Bönisch et al., in: Aktories et al., 2009).

Die selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) stellen eine eigene Untergruppe dar. Zu ihnen zählen Fluoxetin, Paroxetin und Citalopram (Bönisch et al., in: Aktories et al., 2009). Da SSRI im Unterschied zu den TZA nicht mit Neurotransmitterrezeptoren interagieren, werden sie als „selektiv“ bezeichnet (vgl. ebd.).

Auch der selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor (SNRI) sowie der selektive Serotonin und Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitor (SSNRI) sind separat zu betrachten. Da die chemische Struktur dieser Arzneimittel sehr unterschiedlich ist, stellen sie ebenfalls eigene Untergruppen dar (Bönisch et al., in: Aktories et al., 2009).

Durch die Einnahme von Antidepressiva soll es zu einer Verbesserung der neuronalen Plastizität kommen. Eine Begünstigung der Lern- und Anpassungsprozesse resultiert daraus (vgl. ebd.). Ebenso wird vermutet, dass Depressionen in Zusammenhang zu einem verstärkten Untergang von Nervenzellen sowie einer verminderten Regeneration von Nervenzellen im Hippocampus stehen. Die Neurotrophine wirken dem programmierten Zelltod entgegen und fördern die Erneuerung der Nervenzellen (vgl. Bönisch et al., in Aktories et al., 2009).

Das Nebenwirkungsspektrum ist so breit gefächert wie die Anzahl an Untergruppen der Antidepressiva.

Bei den TZA stehen die peripheren vegetativen Nebenwirkungen im Vordergrund, hervorgerufen durch deren Blockade der Muscarinrezeptoren. Dies geht mit Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation oder Tachikardien einher. Ebenso kann durch deren anticholinerge Wirkung die Entstehung eines Delirs begünstigt werden (Bönisch et al., in: Aktories et al., 2009). Orthostase mit reflektorischer Tachykardie ist auf eine Blockade der  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren zurückzuführen. Zu den zentralen Nebenwirkungen zählen Sedation und Schläfrigkeit, die aus einer Blockade der H1-Rezeptoren resultieren (vgl. ebd.). Außerdem zählen Gewichtszunahme (hervorgerufen durch die Blockade der 5-HT<sub>2</sub>- und oder H1-Rezeptoren) sowie epileptische Anfälle zu weiteren Nebenwirkungen der TZA (Bönisch et al., in: Aktories et al., 2009).

Gerade am Anfang der Therapie von SSRI gehören Übelkeit und andere gastrointestinale Störungen und Kopfschmerzen zu dem Nebenwirkungsspektrum. Zu den weniger weit verbreiteten unerwünschten Wirkungen sind Schwindel, Schlafstörungen und Agitiertheit zu nennen. Häufige Nebenwirkungen von Mianserin und Mirtazapin sind Sedation und Schläfrigkeit (Bönisch et al., in Aktories et al., 2009).

## EINLEITUNG

MAO-Inhibitoren werden vermehrt mit Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Tremor und Verwirrtheit in Verbindung gebracht. Tranylcypromin kann zum einen orthostatischen Blutdruckabfall und zum andern hypertensive Blutdruckkrisen auslösen (vgl. ebd.).

Laut Brodrick und Mathys ist eine Major Depression, mit kognitiven Beeinträchtigungen, Gedächtnisstörungen oder kognitivem Funktionsverlust assoziiert (Brodrick, Mathys, 2016). So geht ein erhöhtes Risiko für neuronale Schäden und Verlust von Gliazellen im zerebralen Cortex mit einer Major Depression einher. Bildgebende Verfahren bestätigen, dass unbehandelte depressive Episoden mit einem verringerten Volumen des Hippocampus verbunden sind (vgl. ebd.).

Die meisten Antidepressiva wirken über eine Erhöhung der Monoamin-Level im Gehirn (Brodrick, Mathys, 2016; Bönisch et al., in Aktories et al., 2009). Laut Brodrick, Mathys (2016) gibt es Hinweise darauf, dass eine Dysregulation des Wachstumsfaktors (Brain-derived neurotrophic factor, kurz BDNF) Depressionen begünstigt. So spielt BDNF bei dem Schutz von bereits existierenden Neuronen und Synapsen eine wichtige Rolle. Darüber hinaus regt BDNF das Wachstum und die Weiterentwicklung neuer Nervenzellen, neuronaler Bahnen und Synapsen an (vgl. ebd.). Bei Individuen mit Depressionen ist das Kontingent an BDNF erschöpft. Brodrick und Mathys (2016) zufolge haben Studien mit Tiermodellen gezeigt, dass SSRI, SNRI und TZA zu einer Proliferation des Wachstumsfaktors führen, dass sie Exzitotoxizität vorbeugen sowie die hippocampale Neurogenese fördern (Brodrick, Mathys, 2016). Ebenso sind höhere BDNF-Level im Serum mit einer positiven Zunahme der MMSE-Scores verbunden (vgl. ebd.). Dies lässt die Annahme zu, dass die genannten Antidepressiva einen protektiven Einfluss auf eine Demenz haben könnten, da eine Dysregulation von BDNF auch in direktem Zusammenhang zu einer Demenz steht. Eine Studie mit Fluoxetin, einem SSRI, konnte diesen Sachverhalt bestätigen: Unter der Fluoxetin-Einnahme kam es zu einer Verbesserung der Erinnerung und der Kognition bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) im Gegensatz zu Patienten mit einer Placebo-Behandlung. Ebenso verbesserte eine kombinierte Therapie (Acetylcholinesterase-Blocker und Antidepressiva) die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs) und die globale Beeinträchtigung stärker bei Personen mit AD als bei einer Therapie mit Acetylcholinesterase-Blockern allein (Brodrick, Mathys, 2016). Darüber hinaus konnte in einer Placebo-kontrollierten Studie mit Fluoxetin bei Patienten mit einer VD, eine signifikante Zunahme der BDNF-Level im Serum bestätigt werden (vgl. ebd.). Schlussfolgernd könnten Demenzkranke zumindest im Prodromalstadium von einer Antidepressiva-Therapie profitieren.

Eine große dänische Studie mit Registerdaten (Brodrick, Mathys, 2016) kam jedoch zu bedingt widersprüchlichen Ergebnissen: So hatten Personen, die niemals einem Antidepressivum exponiert waren, in der Studie ein geringeres Risiko einer Demenz als jemals Exponierte. Eine

## EINLEITUNG

Langzeiteinnahme von Antidepressiva zeigte zwar einen Rückgang der Demenzrate, jedoch nicht auf dem gleichen Niveau wie dem der Normalbevölkerung (vgl. Brodrick, Mathys, 2016). Eine ähnliche Studie mit depressiven Patienten zeigte, dass eine Langzeiteinnahme von älteren Antidepressiva (meist TZAs), mit einer verminderten Demenzrate verbunden war, im Gegensatz zu einer Behandlung mit anderen, neueren Antidepressiva (Brodrick, Mathys, 2016).

### 1.7.4 Neuroleptika

Neuroleptika sind Psychopharmaka, die eine antipsychotische Wirkung haben (Laux, Dietmaier, 2009). Ihre Wirkungsweise liegt darin, dass sie psychomotorische Erregungszustände und affektive Spannungen dämpfen sowie psychotische Denk- und Verhaltensstörungen, Trugwahrnehmungen und Ich-Störungen positiv beeinflussen, ohne dass dabei die intellektuellen Fähigkeiten oder das Bewusstsein wesentlich beeinträchtigt werden (vgl. ebd.). Sie finden häufig Einsatz in der Behandlung von Psychosen bei Schizophrenie oder Demenz. Die Einteilung der Neuroleptika kann nach der chemischen Struktur oder nach der neuroleptischen Potenz vorgenommen werden. Zudem können sie nach der Bindung an bestimmte Rezeptoren unterteilt oder in klassische/typische und neuere/atypische Substanzen eingeteilt werden (Laux, Dietmaier, 2009).

Neuroleptika beeinflussen die Neurotransmitter des ZNS und deren Rezeptoren und entfalten darüber ihre klinische Wirkung. Laut Laux, Dietmaier (2009) ist deren Wirkung auf das dopaminerge und serotonerge System untersucht, in denen sich auch die wichtigsten Prozesse abspielen (Laux, Dietmaier, 2009).

Aus der Wirkungsweise der Neuroleptika ergeben sich auch deren unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Diese können in UAWs unter typischer und atypischer Neuroleptikaeinnahme unterteilt werden. Die wohl bekannteste Nebenwirkung der klassischen, hochpotenten Neuroleptika sind die sogenannten Frühdyskinesien, bei denen es zu Verkrampfungen der mimischen Muskulatur, der Zungen- und Schlundmuskulatur, zu Blickkrämpfen und Bewegungsstörungen im Bereich der Hals- und Armmuskulatur kommt (vgl. ebd.). Durch die begleitende Einnahme eines Anticholinergikums können die Nebenwirkungen gemildert bzw. aufgehoben werden.

Zudem zählt *das Neuroleptika bedingte Parkinson-Syndrom* zu einer weiteren wichtigen nennenswerten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkung. Es äußert sich durch eine eingeschränkte motorische Beweglichkeit mit Verlust der Mitbewegungen, einen kleinschrittigen Gang, eine erhöhte Muskelspannung, Tremor, Speichelfluss und ein Salbengesicht.

Die Bewegungsunruhe ist eine weitere Nebenwirkung, die vor allem unter einer Neuroleptika-Langzeiteinnahme auftreten kann. Spätdyskinesien stellen die vierte Form der extrapyramidal-

## EINLEITUNG

motorischen Nebenwirkungen dar, welche vor allem mit der Einnahmelänge assoziiert sind. So tritt diese unerwünschte Nebenwirkung nach etwa zweijähriger Behandlung auf. Sie äußert sich durch unwillkürliche Zuckungen, vor allem im Bereich der Mund- und Gesichtsmuskulatur, seltener auch bizarr gestörte Körperbewegungen und Verkrampfungen der Atemmuskulatur (Laux, Dietmaier, 2009). Diese sind meist irreversibel und treten häufig bei älteren Personen und/oder Patienten mit hirnorganischen Vorschäden auf.

Neben den bereits genannten unerwünschten Wirkungen können klassische Neuroleptika Auswirkungen auf das Blutbildungssystem haben (vgl. ebd.). So sind vorübergehende Schwankungen der Leukozytenzahl, eine Agranulozytose, eine Eosinophilie, Monozytose und Lymphozytose beispielhaft zu nennen (Laux, Dietmaier, 2009).

Zu den zentralnervösen Nebenwirkungen zählen vor allem bei Patienten mit einem vorgeschädigten Hirn und/oder bei zu hoher Dosierung oder Dosisschwankungen epileptische Anfälle. Bei einer raschen Dosissteigerung kann es auch zu dem Auftreten eines Delirs kommen. Nicht zuletzt seien Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und Denkstörungen zu nennen (vgl. ebd.). Das Nebenwirkungsspektrum der atypischen Neuroleptika unterscheidet sich zum Teil von dem der typischen Neuroleptika. So treten extrapyramidalmotorische Störungen bei den atypischen Neuroleptika signifikant seltener auf als bei den typischen Neuroleptika (mit Ausnahme von hochdosiertem Amisulprid oder Risperidon) (Laux, Dietmaier, 2009). Im Fokus stehen hier Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Diabetes und Fettstoffwechselstörungen.

Hinweise in der Literatur auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Neuroleptika-Einnahme und dem Risiko einer Demenzentstehung gibt es bis dato kaum. Jedoch findet man häufig in der Demenztherapie eine Behandlung mit Neuroleptika, um die Symptome der Demenz, wie Aggression oder Psychosen, zu mildern. Die zentralen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Konzentrationsprobleme oder Denkstörungen lassen jedoch Rückschlüsse auf die Einflussnahme auf die Kognition zu. Des Weiteren stehen Antipsychotika im Verdacht bei einer Langzeittherapie mit einem Verlust an grauer Hirnsubstanz einherzugehen (Brodrick, Mathys, 2016). Inwiefern Antipsychotika tatsächlich mit einer inzidenten Demenz assoziiert sind, wird zu einem späteren Zeitpunkt geklärt. Wichtig ist auch hier erneut das methodische Vorgehen: Eine Implementierung einer Lag-Time ist gerade aufgrund der Neuroleptika-Behandlung in der Demenztherapie von großer Bedeutung.

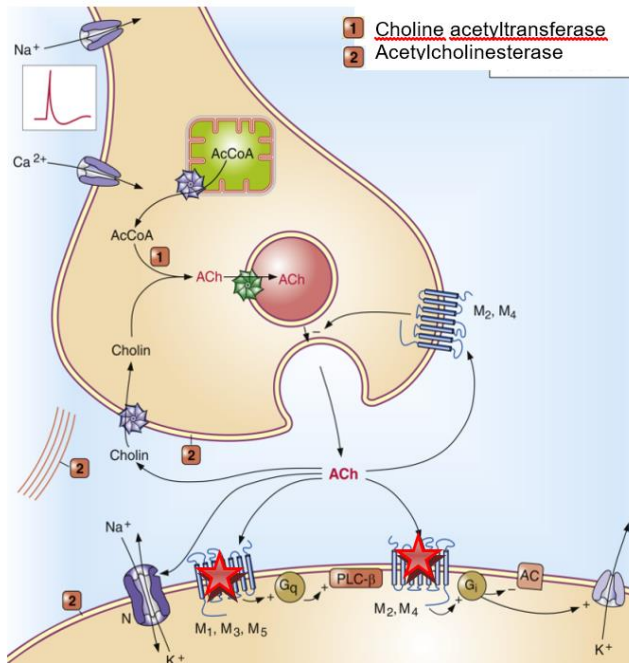
### **1.7.5 Anticholinergika**

In der Literatur wurde bereits vermehrt auf einen Zusammenhang zwischen einer Anticholinergika-Exposition und einer Demenzentstehung hingewiesen. Die Stärke der anticholinergen Wirkung variiert jedoch je nach Einteilung der Anticholinergika nach ihrer anticholinergen Potenz auf den entsprechenden Risikolisten (vgl. Kapitel 3.2.2).

## EINLEITUNG

Einführend werden dafür im Folgenden die Hintergründe der Anticholinergika ausführlicher beschrieben.

Muscarinrezeptor-Antagonisten entfalten ihre Wirkung durch die Inhibition von Acetylcholin. Dies geschieht durch die Blockade der muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren ( $M_1$ - $M_5$ ) (siehe Abbildung 1) auf der neurologischen Seite an der glatten Muskulatur, am Herzmuskel, an Drüsenzellen oder in den peripheren Ganglien und im ZNS (vgl. Ji et al., 2005).



**Abbildung 1:** Cholinerge Transmission an Muscarinrezeptoren (modifiziert nach Aktories, 2013)

Aus der Rezeptor-Blockade im ZNS ergibt sich auch deren Risiko einer negativen kognitiven Beeinflussung. Während zumeist von einer reversiblen anticholinerg-medikamentösen Beeinflussung der Kognition ausgegangen wird (Gray et al., 2015), gibt es dennoch in der Literatur vermehrt Hinweise auf eine bleibende Beeinträchtigung des Gedächtnisses. So wird der Gebrauch einiger anticholinerg wirkender Medikamente mit einer Demenztstehung in Verbindung gebracht (Gray et al., 2015). Anticholinergika haben ein breites Indikationsgebiet, welches von Antidepressiva über urologische Spasmolytika bis hin zu Antihistaminika reicht. Sie unterdrücken die Wirkung von Acetylcholin, indem sie über eine Blockade der muskarinergen Rezeptoren freigesetztes Acetylcholin verdrängen. Der Neurotransmitter Acetylcholin ist jedoch für kognitive Prozesse unabdingbar. Ein Mangel an Acetylcholin kann zu kognitiven Defiziten führen (Bubser, 2012). Nach der cholinergen Hypothese der Alzheimer Erkrankung wird die Degeneration des cholinergen Systems und der daraus resultierende Acetylcholinmangel für die Abnahme der Gedächtnisfunktion verantwortlich gemacht. Eine medikamentös hervorgerufene Blockade muscarinergere Rezeptoren könnte somit ebenfalls zu



## EINLEITUNG

einem Mangel an Acetylcholin führen. Dies hat großen Einfluss auf die Gedächtnisfunktion, zum einen, weil somit im Prodromalstadium der Demenz die Symptomatik verschlechtert wird (Jessen et al., 2010), und es zum anderen Hinweise gibt, dass in  $M_1$ -Knockout-Mäusen  $\beta$ -Amyloidablagerung und Tau-Hyperphosphorylierung erhöht sind (Medeiros et al., 2011).

### Verteilung der Muscarinrezeptor-Subtypen

Die Verteilung der Muscarinrezeptor-Subtypen im Gehirn spielt eine wichtige Rolle, da sie Rückschlüsse auf einen möglichen Zusammenhang zur Kognition zulässt. In Tabelle 1 ist die Verteilung der muscarinergen Subtypen im Gehirn dargestellt.

Tabelle 1: Verteilung der muscarinergen Rezeptor-Subtypen im Gehirn (Modifiziert nach: Levey et al., 1991)

Brain regions	Localisation of Muscarinic Receptor mRNA in Rat brain <sup>a</sup>				
	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>
Neocortex	xxx	xx	xx	x	-
Hippocampus	xxx	x	xx	xx	x
Striatum	xxx	xx	-	xxx	-
Amygdala	xxx	x	x	x	x
Basal forebrain	-	xxx	x	x	

(- undetectable, + low, ++ moderate, +++ high - density of the muscarinic receptor mRNA)

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, wird der **M<sub>1</sub>-Rezeptor** vorwiegend im Gehirn exprimiert: Es zeigt sich ein hohes Vorkommen dieses Rezeptorsubtyps im Cortex und Hippocampus. Der Anteil an muscarinergen M<sub>1</sub>-Rezeptoren liegt hier zwischen 40 und 50% aller Muscarinrezeptoren. Von besonderem Interesse ist dessen Beteiligung an Lern- und Gedächtnisprozessen sowie an der synaptischen Plastizität (Berkeley et al., 2001). Der Cortex und der Hippocampus stellen nicht nur Gehirnregionen dar, die maßgeblich an Lern- und Gedächtnisleistungen beteiligt sind, sondern gehören auch zu den Hauptregionen, in denen sich Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Tangles entwickeln (Medeiros et al., 2011).

Die muscarinergen **M<sub>2</sub>-Rezeptoren** verteilen sich relativ gleichmäßig auf das ZNS. Im basalen Vorderhirn ist eine höhere Dichte des Rezeptorsubtyps vorzufinden als im Hippocampus oder Striatum.

Laut Schmitz (2008) werden **M<sub>3</sub>-Rezeptoren** überwiegend in der Peripherie, in den glatten Muskelzellen des Gastrointestinal- und Urogenital-Traktes sowie in den exokrinen Drüsen exprimiert (Schmitz, 2008). Im Gegensatz zum M<sub>1</sub>-Rezeptor haben M<sub>3</sub>-Rezeptoren nur ein mäßiges Vorkommen im ZNS.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, liegt die höchste **M<sub>4</sub>-Rezeptordichte** am Striatum vor.

## EINLEITUNG

Der muscarinerge **M<sub>5</sub>-Rezeptor** ist aufgrund seines geringen Vorkommens (vier bis fünf Prozent aller Muscarinrezeptoren) am schwierigsten zu lokalisieren (Krejci, Tucek, 2002). Mit einer vergleichsweise geringen Rezeptordichte finden sich muscarinerge M<sub>5</sub>-Rezeptoren im Hippocampus.

### **Bedeutung des M<sub>1</sub>-Rezeptors für die Kognition**

Aus dem vorherigen Kapitel ist hervorgegangen, dass der M<sub>1</sub>-Rezeptor den zentralen Muscarinrezeptor des Gehirns darstellt. Daraus ist die Hypothese entstanden, dass eine Blockade dieses spezifischen Rezeptors, hervorgerufen durch „selektive M<sub>1</sub>-Anticholinergika“, also Anticholinergika mit einer hohen Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor, mit schwerwiegenderen UAW einhergeht, als durch Anticholinergika mit einer weniger starken Affinität zu diesem Rezeptorsubtyp. Auch in der Literatur gibt es Hinweise auf die Bedeutung des M<sub>1</sub>-Rezeptors bezüglich der Kognition:

Medeiros et al. (2001) konnte bspw. anhand von Mausmodellen zeigen, dass eine Deletion des M<sub>1</sub>-Rezeptors eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit verursacht. Dies führen sie auf Mechanismen zurück, die auf einer transkriptionellen Dysregulation der Gene beruht, die für Lern- und Gedächtnisvorgänge benötigt werden, sowie auf eine Beschleunigung der mit der Alzheimer-Demenz verbundenen Synaptotoxizität.

Zusätzlich löst das Entfernen des M<sub>1</sub>-Rezeptors eine Zunahme der Plaque-Ablagerungen und der NFT in den Gehirnen der Mäuse aus. Von einer Zunahme zerebrovaskulärer Ablagerung von A $\beta$  in der Alzheimermaus wird ebenfalls berichtet (Medeiros et al., 2011). Des Weiteren kann bei M<sub>1</sub>-Knockout-Mäusen die Tau-Hyperphosphorylierung und Potenzierung der amyloidogenen Verarbeitung auf veränderte Aktivitäten der Glykogensynthase-Kinase-3 (GSK-3) und auf Proteinkinase C (PKC) zurückgeführt werden (vgl. ebd.). Nach de Barry et al. (2010) stimulieren Veränderungen der PKC-Aktivität die Produktion von Amyloid-beta Peptiden sowie die Hyperphosphorylierung von Tau (de Barry, Liegeois, Janoshazi, 2010). Das führte dazu, PKC als möglichen therapeutischen Angriffspunkt von krankheitsmodifizierenden Medikamenten in Betracht zu ziehen.

Sowohl die neurotoxischen Fibrillenbündel innerhalb der Neuronen als auch die Proteinablagerungen (Plaques) in der Hirnrinde gelten als Auslöser für die neuronale Dysfunktion und somit als Initiator der Alzheimererkrankung.

Eine exogene Blockade des M<sub>1</sub>-Rezeptors bspw. durch selektive M<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten kann, wie oben beschrieben, beträchtliche Konsequenzen nach sich ziehen. Dies könnte sowohl Auswirkungen auf zukünftige Entwicklungen selektiver M<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten und der Senkung der Alzheimer-Demenz-ähnlichen pathologischen Merkmale haben als auch ein Überdenken des Einsatzes von Anticholinergika nach sich ziehen.

## EINLEITUNG

Die Auswirkungen einer Anticholinergika-Einnahme auf die Kognition sowie auf die Entstehung einer Demenz, wird in dieser Arbeit zu einem späteren Zeitpunkt diskutiert. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage, ob es Unterschiede innerhalb der Anticholinergika hinsichtlich der M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität gibt.

## 2. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Wie einleitend beschrieben, sind die Auswirkungen einer Psychopharmaka- bzw. Anticholinergika-Exposition auf die Entwicklung dementieller Erkrankungen nicht eindeutig geklärt. Während in der Literatur hinreichende Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer Anticholinergika-Einnahme und einer Demenzerkrankung vorzufinden sind, wird eine Exposition mit Benzodiazepinen, Neuroleptika und Antidepressiva kontrovers im Zusammenhang mit einer dementiellen Erkrankung diskutiert.

Allen vier Medikamentenklassen ist gemein, dass sie als potenziell inadäquate Medikamente für Ältere auf der PRISCUS-Liste stehen. Die Begründung dafür reicht von „ZNS-UAWs“ (Trampisch, 2010) bis hin zu einer expositionsbedingten geringeren kognitiven Leistung (vgl. ebd.).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Exposition mit (PRISCUS/nicht-PRISCUS) Psychopharmaka sowie Anticholinergika und der Inzidenz dementieller Erkrankungen bei älteren Personen ab 75 Jahren zu untersuchen. Dabei wird jeweils für die nicht-PRISCUS-Medikamentengruppen kontrolliert. Die Analyse der Anticholinergika geht über die Einteilung nach PRISCUS/nicht-PRISCUS hinaus. Hier wird zusätzlich die Hypothese nach der Schwere der UAW abhängig von der Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor untersucht.

### Ableitung der Hypothesen

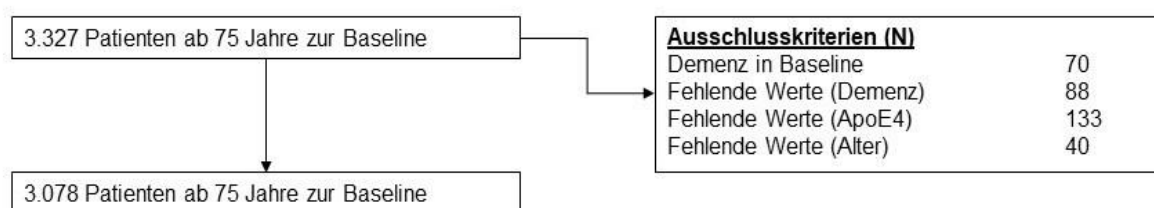
- (1) Es gibt eine Assoziation zwischen einer Exposition mit
  - a. PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika
  - b. PRISCUS/ nicht-PRISCUS Neuroleptika
  - c. PRISCUS/ nicht-PRISCUS Benzodiazepine
  - d. PRISCUS/ nicht-PRISCUS Antidepressivaund dem Auftreten einer Demenz.
- (2) PRISCUS-Medikamente sind stärker mit einer Demenz assoziiert
- (3) Eine regelmäßige Exposition geht mit einem höheren Risiko einer Demenzentstehung einher als eine gelegentliche Exposition.
- (4) Für Anticholinergika wird geprüft, ob es eine Assoziation zwischen den K<sub>i</sub> Gruppen und Demenz gibt.

### 3. Datenbasis und Methoden

#### 3.1 Stichprobenbeschreibung AgeCoDe

Die verwendeten Daten stammen aus der prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie „German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe)“. Hierbei handelt es sich um eine Studie, deren Hauptziel die Beobachtung von Inzidenz und Verlauf dementieller Erkrankungen bei hausärztlich versorgten Patienten ist (vgl. Zimmermann et al., 2013). 3.327 Probanden wurden aus hausärztlichen Praxen aus insgesamt 6 Regionen Deutschlands (Bonn, Düsseldorf, Hamburg, Leipzig, Mannheim und München) ausgewählt. Die Untersuchung der Probanden erfolgt in der eigenen Wohnung von geschulten Psychologen und Ärzten. Diese testen dabei die kognitive und funktionale Leistungsfähigkeit, mögliche Komorbiditäten, Versorgungsbedarf und Inanspruchnahme-Verhalten (Eisele et al., 2012). Aber auch die soziodemografischen Daten und Risikofaktoren der Demenz wurden erhoben. Zudem wurden der Hausarzt zu dem Gesundheitszustand und zu dem kognitiven Status der Patienten befragt sowie Blutabnahmen durchgeführt (vgl. ebd.). Einschlusskriterien waren das Alter (mind. 75) sowie eine hausärztliche Betreuung innerhalb der letzten 12 Monate sowie das Verstehen und Sprechen der deutschen Sprache.

Die Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein einer Demenz zur Baseline, kein regulärer Praxiskontakt oder Bewohner eines Alten-Pflegeheims sowie eine mögliche 3 Monats-Mortalität.



**Abbildung 2:** Ausschlusskriterien AgeCoDe-Studie

Die nachträglichen Ausschlusskriterien sind in Abbildung 2 dargestellt. Hierzu zählen u.a. die Diagnose einer Demenz zur Baseline oder fehlende Informationen zur Demenzdiagnose sowie fehlende Informationen zum ApoE4-Status. Insgesamt bleibt eine Stichprobengröße von 3.078 Probanden. Die Ausschlusskriterien sind hier als Gesamtzahl zu betrachten. Die Summe der Kriterien ergibt also nicht die Stichprobengröße von 3.078, da sich die Ausschlusskriterien zum Teil überschneiden.

In die Analysen wurden vier Follow-Ups, deren Untersuchungsintervall 18 Monate beträgt, eingeschlossen. Die Zahl der Patienten verringerte sich von anfänglich 3078 in der Baseline auf 1552 Probanden in Follow-Up 4.

### 3.1.1 Kognitive Beeinträchtigung/ Demenz

Die kognitive Beeinträchtigung/Demenz wird über die Fragebogenkapitel „subjektive Beeinträchtigung“ sowie den SIDAM Leistungsteil und den Uhrentest abgefragt. Zusätzlich wird über die neuropsychologische Testbatterie CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) eine „detaillierte und differenzierte Beurteilung von kortikalen Leistungen und Funktionen, eine Erfassung des Schweregrads der Beeinträchtigungen sowie eine Verlaufskontrolle bzw. Adaptierung von therapeutischen Maßnahmen“ erhoben (Rabitsch, 2014). Zudem trägt die Untersuchung zu einer Abgrenzung unterschiedlicher Demenzformen bei (vgl. ebd.).

Mit Hilfe des strukturierten Interviews zur Diagnose einer Demenz (SIDAM) ist eine Quantifizierung der kognitiven Leistungsfähigkeit möglich und die Ausprägung der Demenz abschätzbar (Gürtler, Stöhr, 1997). Der bekannte MMSE (Mini-Mental-Status-Examination) Test ist ebenfalls Bestandteil des Leistungsteils. Nach erfolgreicher Durchführung hat man zwei Scores, um den Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung/Demenz zu quantifizieren: den MMSE-Score und den SISCO (SIDAM-Score) (vgl. ebd.). Anhand der Ergebnisse und zusätzlicher Einschätzung der Angehörigen sowie der Selbsteinschätzung wird darauf basierend die Demenz diagnostiziert.

### 3.1.2 Medikamenteneinnahme in der AgeCoDe-Studie

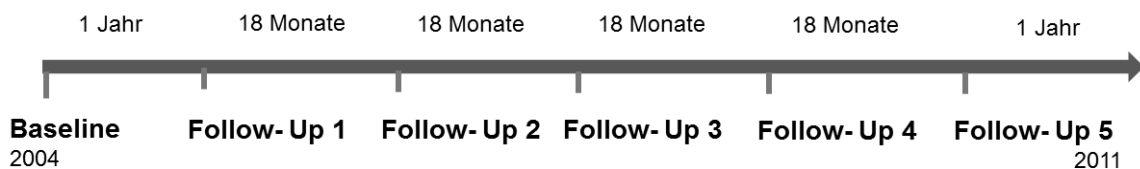
Der Medikamentengebrauch stellt einen Teil des Fragebogens dar. Dabei sollen die Probanden die Medikamentenpackung von den Arzneien zeigen, die in den letzten vier Wochen regelmäßig oder bei Bedarf eingenommen wurden. Da die Dosierung erst ab Follow-Up 3 mit in den Fragebogen aufgenommen wurde, wird diese kein Bestandteil der Analysen sein. Die Abfrage der Medikamente in den Daten erfolgt anhand von ATC-Codes. Eine regelmäßige Medikamenteneinnahme ist als mindestens zweimaliger Gebrauch der Medikamente pro Woche definiert. Die Frage im Messinstrument lautete: „Nun kommen wir zu den Medikamenten. Welche Medikamente (auch Spritzen, Salben, Tropfen) nehmen Sie regelmäßig? Könnten Sie mir die Packungen zeigen?“ Die Antwortkategorien sind in a) „nimmt keine Medikamente“ b) „nimmt Medikamente, die bekannt sind (dann weiter unten spezifizieren)“ c) „nimmt Medikamente, aber weiß nicht, welche“ d) „keine Information zu eruieren“ unterteilt. Probanden, die durchgehend keine Information zur Medikamenteneinnahme haben (c/d) werden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

### 3.2 Stichprobenbeschreibung WIdO

Der zweite Datensatz umfasst eine Stichprobe longitudinaler, anonymisierter Routinedaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK), welche vom wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) zur Verfügung gestellt wurden. Es liegen Abrechnungsdaten aus den ambulanten und

## METHODEN

stationären Leistungsbereichen von 2004 bis 2011 auf Quartalsebene vor. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde die vorliegende Datenstruktur an die der AgeCoDe-Studie angepasst. So wurden 18-Monats Follow-Ups durch den Zusammenschluss von sechs aufeinanderfolgenden Quartalen gebildet. Lediglich die Baseline (2004) und Follow-Up 5 bestehen aus dem Zusammenschluss von 4 Quartalen.



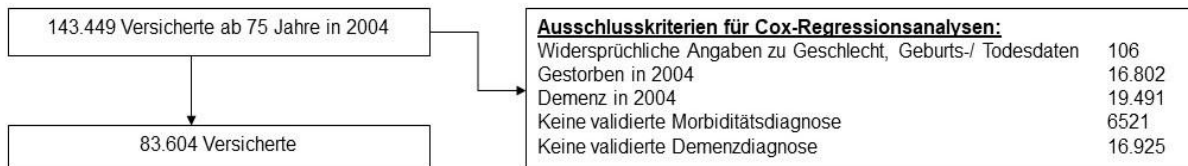
**Abbildung 3:** Studienverlauf der WIdO-Stichprobe  
(modifiziert nach von Holt)

Die Einschlusskriterien sind in Analogie zur AgeCoDe-Studie ein Mindestalter von 75 Jahren sowie die initiale Abwesenheit einer Demenz. Die Ausschlusskriterien umfassen fehlende oder widersprüchliche Angaben zu Geschlecht, Geburts- und/oder Todesdaten sowie fehlende Medikamenten- und/oder Diagnoseinformationen. Bei den Daten der AOK (und bei anderen Routinedaten) ist es notwendig, der Validierung der Diagnosedaten einen hohen Stellenwert beizumessen, da sie nicht zum Zweck der Untersuchung bzw. Fragestellung erhoben wurden. So wird die Outcome-Variable Demenz bei einem 75-prozentigen Auftreten ab erstmaliger Diagnosestellung über alle sich anschließenden Quartale bis zur Zensur definiert. Bei allen weiteren Komorbiditäten wird eine zweifache „G“ (gesichert) oder „Z“ (Zustand nach) ambulante Diagnose oder eine stationäre Diagnose gefordert. Die Polypharmazie wird bei einem zweimaligen Auftreten der Einnahme von fünf und mehr Medikamenten innerhalb des Beobachtungszeitraumes definiert.

Ein „missing value“ liegt vor, wenn mehr als 50% der Einträge unter Zeit der Beobachtung mit fehlenden Werten besetzt sind. Tritt dieser Fall ein, werden die Personen aus der Studie ausgeschlossen. Wenn mehr als 50% der Informationen vorliegen, werden die systemdefinierten fehlenden Werte mit Nullen ersetzt (Imputation).

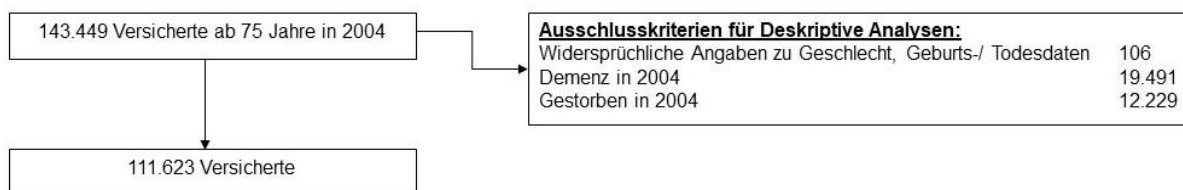
Dies betrifft vorrangig die multiplen Regressionsanalysen. Die Ausschlusskriterien für die Berechnung der Cox-Regressionen sind in Abbildung 4 dargestellt. Sie wurden schrittweise berechnet, sodass die Summe die Gesamtpopulation 83.604 Probanden ergibt.

## METHODEN



**Abbildung 4:** Ausschlusskriterien für die Cox-Regressionen

Für die Deskriptive Auswertung waren andere Kriterien erforderlich, da es sich hier um die Berechnung einer 12-Monats-Prävalenz handelt. Es wurde also die Prävalenz der Medikamente und Morbiditäten jahresweise berechnet bei der alle Kovariaten die gleichen Voraussetzungen erfüllen mussten: eine 2-fach gesicherte Diagnose innerhalb eines Jahres. Durch einen anderen methodischen Umgang mit den Missing Values und eine andere Reihenfolge bei dem schrittweisen Vorgehen bei der Kriterien-Berechnung liegen unterschiedliche Zahlen in den Abbildungen vor. Die Ausschlusskriterien für die Deskriptive Auswertung sind in Abbildung 5 dargestellt:



**Abbildung 5:** Ausschlusskriterien für Deskriptive Analysen

Die Diagnosen werden mithilfe des Diagnoseklassifikationssystems ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) ermittelt.

Tabelle 2 gibt einen Überblick aller verwendeten ICD-10 Codes sowie die Definitionskriterien der Diagnosen.

Tabelle 2: Verwendete ICD- 10 Codes

<b>Krankheit</b>	<b>Validierte Diagnose: Ambulant mit G oder Z Stationär</b>	<b>ICD-10 Codes</b>
Demenz (Outcome Variable)	75% der Quartale mit validierter Diagnose ab erstmaliger Diagnosestellung bis zur Zensur mit ICD-10 Code belegt	F00, F01, F02, F03, F05.1, G30, G31.1, G31.82, G31.9
Diabetes	2-faches Auftreten einer validierten Diagnose im Beobachtungszeitraum	E10, E11, E12, E13, E14
Kardiopathie	2-faches Auftreten einer validierten Diagnose im Beobachtungszeitraum	I20, I21, I22, I23, I24, I25
Schlaganfall	2-faches Auftreten einer validierten Diagnose im Beobachtungszeitraum	I63, I64, I69.3, I69.4
Depression	2-faches Auftreten einer validierten Diagnose im Beobachtungszeitraum	F32, F33



### 3.2.1 Definition der Medikamenteneinnahme in der WIdO-Stichprobe

Die Medikamenteneinnahme lässt sich in der WIdO-Stichprobe anhand der Verschreibungsdaten bzw. dem Abgabedatum der Arznei ermitteln. Es wurden zwei Kategorien zur Definition einer Medikamenteneinnahme eingeführt: Zum einen ein regelmäßiger Medikamentengebrauch, zur Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen des AgeCoDe-Datensatzes und zum anderen ein gelegentlicher Medikamentenkonsum. Dies ähnelt einer modifizierten Dosisangabe, auf die in der WIdO-Stichprobe nicht gänzlich verzichtet werden sollte.

Anders als in der AgeCoDe-Studie liegt hier ein regelmäßiger Medikamentengebrauch vor, wenn in mindestens fünf (höchstens sechs) Quartalen in einem Follow-Up die Medikamentengruppe verordnet, bzw. abgegeben wurde. Ein gelegentlicher Konsum ist dann gegeben, wenn innerhalb von 18 Monaten die interessierende Medikamentenklasse in ein bis vier Quartalen verschrieben wurde.

### 3.2.2 $K_i$ - Recherche ( $M_1$ Rezeptor)

Um die zentralen Nebenwirkungen einer Anticholinergika-Exposition abschätzen zu können, ist die Messung der jeweiligen anticholinergen Potenz essenziell. Aufgrund der unterschiedlichen Messmethoden, die angewendet werden, um diese zu quantifizieren, unterscheiden sich jedoch die Ergebnisse der gemessenen anticholinergen Stärke teilweise voneinander. Die Hauptmethoden sind die Messung der anticholinergen Aktivität im Serum (SAA), die Messung der individuellen anticholinergen Aktivität und die Kombination aus bereits bestehenden anticholinergen Risikolisten mit dem Zusatz klinischer Beurteilungen (Rudd, 2005). Folglich existieren mehrere anticholinerge Risikolisten, welche die anticholinerge Potenz abbilden. Die Chew-, Carnahan- und Rudolph-Liste sind bekannte Beispiele solcher Listen, die die derzeitigen Methoden zur Quantifizierung der anticholinergen Belastung widerspiegeln (Carnahan et al., 2006; Chew et al., 2008; Rudolph et al. 2008). So wurde zur Messung der in vitro anticholinergen Aktivität von Chew et al. (2008) ein kompetitiver Radiorezeptorassay durchgeführt. Diese Methode wird im Kapitel 3.4 „Methoden zur Rezeptoranalyse der Radiorezeptorassay“ näher erläutert.

Carnahan wählt die Messung der Serum-anticholinergen-Aktivität (SAA) mit der Technik, die zuerst von Tune und Coyle (Tune, Coyle, 1980) charakterisiert wurde. Die anticholinergen Risikolisten von Chew und Carnahan basieren zusätzlich auf einer konzentrationsabhängigen Klassifikation.

Zur Erstellung der „Anticholinergic Risk Scale“ (ARS), kombinierte Rudolph et al. (2008) Expertenbewertungen, Informationen über Rezeptorkinetik und Literatursuche über MEDLINE über Nebenwirkungen der Anticholinergika (Rudolph et al., 2008).

## METHODEN

Aufgrund der Bedeutung des M<sub>1</sub>-Rezeptors für die Kognition (vergleiche Kapitel 2.3.2.1), wurden alle Anticholinergika der Risikolisten von Chew, Rudolph und Carnahan (Tabelle 3) nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor klassifiziert. Demnach scheinen Substanzen mit einer hohen Affinität für den M<sub>1</sub>-Rezeptor zu stärkeren zentralen Nebenwirkungen und Demenz zu führen als Medikamente mit einer kleineren M<sub>1</sub>-Rezeptor-Affinität. Die Affinität wird durch die Inhibitionskonstante K<sub>i</sub> (in nM) zum Ausdruck gebracht.

### Wirkstoffe der anticholinergen Risikolisten (Carnahan, Chew, Rudolph)

Tabelle 3: Wirkstoffe der anticholinergen Risikolisten

Carnahan (2/3)	Chew (ab 0+)	Rudolph (1/2/3)
Amitriptyline	Celecoxib	Amantadine
Amoxapine	Fentanyl	Amitriptyline
Atropine	Hydrocodone	Atropine products
Azatadine	Propoxyphene	Baclofen
Belladonna	Duloxetine	Benztropine mesylate
Benzotropine	Metformin	Carbidopa
Biperiden	Amoxicillin	Levodopa
Brompheniramine	Cephalexin	Carisoprodol
Buclizine	Levofloxacin	Cetirizine
Carbinoxamine	Diazepam	Chlorpheniramine
Chlorpheniramine	Digoxin	Chlorpromazine
Chlorpromazine	Furosemide	Cimetidine
Chlorprothixene	Donepezil	Clozapine
Cimetidine	Diphenoxylate	Cyclobenzaprine
Clemastine	Lansoprazole	Cyproheptadine
Clidinium	Phenytoin	Desipramine
Clomipramine	Topiramate	Dicyclomine
Clozapine	Citalopram	Diphenhydramine
Cyclizine	Escitalopram	Entacapone
Cyclobenzaprine	Fluoxetine	Fluphenazine
Cyproheptadine	Mirtazapine	Haloperidol
Darifenacin	Quetiapine	Hydroxyzine
Desipramine	Temazepam	Hyoscyamine
Dexbrompheniramine	Ranitidine	Imipramine
Dexchlorpheniramine	Lithium	Loperamide
Dicyclomine	Nortriptyline	Loratadine
Dimenhydrinate	Paroxetine	Meclizine
Diphenhydramine	Diphenhydramine	Methocarbamol
Disopyramide	Chlorpromazine	Metoclopramide
Dothiepin	Olanzapine	Mirtazapine
Doxepin	Oxybutynin	Nortriptyline
Doxylamine	Amitriptyline	Olanzapine
Fesoterodine	Doxepin	Oxybutynine
Flavoxate	Clozapine	Paroxetine
Glycopyrrolate	Thioridazine	Perphenazine
Homatropine	Atropine	Pramipexole
Homatropine ophthalmic	Dicyclomine	Prochlorperazine
Hydroxyzine	L-hyoscyamine	Promethazine
Hyoscyamine	Tolterodine	Pseudoephedrine
Imipramine		Tripolidine
Ketamine		Quetiapine
Loxapine		Ranitidine
Meclizine		Risperidone
Mesoridazine		Selegiline
Methotrimeprazine		Thioridazine
Methscopolamine		Thiothixene

## METHODEN

Molindone		Tizanidine
Nortriptyline		Tolterodine
Olanzapine		Trazodone
Orphenadrine		Trifluoperazine
Oxybutynin		Ziprasidone
Paroxetine		
Pericyazine		
Perphenazine		
Phenindamine		
Pheniramine		
Phenyltoloxamine		
Pimozide		
Procyclidine		
Promethazine		
Propantheline		
Protriptyline		
Pyrilamine		
Quetiapine		
Ranitidine		
Scopolamine		
Scopolamine topical		
Solifenacin		
Thioridazine		
Tolterodine		
Trifluoperazine		
Triflupromazine		
Trihexyphenidyl		
Trimethobenzamide		
Trimipramine		
Tripolidine		
Trospium		

Von ursprünglich 122 Wirkstoffen konnten 72 Anticholinergika ein entsprechender  $K_i$ -Wert via Literaturrecherche zugeordnet werden (vgl. Tabelle 4).

Die systematische Literaturrecherche wurde am 25.02.2013 in der PDSP-Datenbank durchgeführt. Am 04.03.2013 wurde die Literatursuche in PubMed abgeschlossen. Zwei Kategorien von Begriffen wurden dabei kombiniert:

A) Begriffe, die sich direkt auf die untersuchten Anticholinergika beziehen, also den Namen oder die Medikamentenklassen und

B) Begriffe, die mit der Bindung zusammenhängen, wie: " $M_1$ -Rezeptor", "Hemmung", "Inhibierungskonstante", "Bindung", "Muscarinrezeptor", "anticholinerge Aktivität", "Radioligandbindung", " $K_i$ -Wert", "[ $^3H$ ]-QNB", "Affinität", "anticholinerge Effekte", "Muscarinrezeptorantagonist".

Als Ergebnis konnten 48 Studien mit Hinweisen zur  $K_i$ -Wert-Information am  $M_1$ -Rezeptor gefunden werden. Die Einschlusskriterien für ein anticholinerges Arzneimittel sind vorhandene Informationen über den  $K_i$ -Wert am  $M_1$ -Rezeptor des menschlichen Gehirns (61,11%). Als Alternative wird Gewebe von chinesischen Hamster-Eierstöcken, die mit humanen Muscarinrezeptoren (6,94%) transferiert wurden, zugelassen. Eine weitere Alternative war die Verwendung von Rinder- (15,27%) oder Nagetier- (11,11%) Gehirnen. Als letztes Gewebe-Auswahlkriterium wurden  $M_1$  muscarinerge Rezeptoren von Ratten in Xenopus-Oozyten

## METHODEN

(1,38%) oder Schweine-Ileum (1,38%), Schweineherz (1,38%), Salt-Gland-Homogenate (1,38%) rekombinant exprimiert (Tabelle 4).

Der „Cut-off“ wurde bei  $K_i$ -Werten kleiner (Level 1) oder größer (Level 2) als  $100 \text{ nM}^3$  gewählt.

Tabelle 4: Ergebnisse der Literaturrecherche zur Quantifizierung der Affinität ( $K_i$ ) der Anticholinergika zum  $M_1$ - Rezeptor

Test-Ligand	$K_i$ in nM	Spezies/ Gewebequelle	Referenz
Amitriptylin	11	Human/ Cloned	(Bymaster et al., 1999)
Amoxapin	480 ( $K_D$ ) <sup>a</sup>	Human frontal cortex	(Nasu et al., 2000)
Atropin (incl. Belladonna & Hyoscyamin)	1,1	Human/ Cloned	(Bymaster, Falcone, 2000)
Benztropin	0,23	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Biperiden	0,53	Rat/ Cortex	(Lazareno et al., 1990)
Brompheniramin	19 054	CHO transfected with human mChR	(Yasuda, Yasuda, 1999)
Carbinoxamin	740	mAChR in bovine cerebral cortex	(Sangalli, 1997)
Chlorpheniramin	300	mAChR in bovine cerebral cortex	(Sangalli, 1997)
Chlorpromazin	25	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Chlorprothixen	11	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Cimetidin	72 000	mAChR in bovine cerebral cortex	(Kubo et al., 1987)
Citalopram	1 430	Human/ Cloned	(Owens et al., 2002)
Clemastin	16	mAChR in bovine cerebral cortex	(Kubo et al., 1987)
Clomipramin	93	Rat / Striatum	(Hall, Ogren, 1981)
Clozapin	31	Human/ Cloned	(Bymaster et al., 2003)
Cyproheptadin	12	Human/ Cloned	(Stanton et al., 1993)
Cyclobenzaprin	25	Human	(Gregori-Puigjané et al., 2012)
Darifenacin	5,5	Human/ Cloned	(Hirose et al., 2001)
Desipramin	110	Human/ Cloned	(Stanton et al., 1993)
Dicyclomin	0,61	Rat/ Cortex	(Lazareno et al., 1990)
Dimenhydrinat	160	mAChR in bovine cerebral cortex	(Kubo et al., 1987)
Diphenhydramin	100	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Dothiepin	18	Human/ Cloned	(Stanton et al., 1993)
Doxepin	38	Human/ Cloned	(Stanton et al., 1993)
Duloxetin	1 000	Human/ Cloned	(Bymaster et al., 2001)
Escitalopram	1 242	Human/ Cloned	(Owens et al., 2002)
Fentanyl	1060	Rat brain	(Hustveit, 1994)
Fesoterodin	15,84	CHO transfected with human mChR	(Mansfield et al., 2009)
Fluoxetin	702	Human/ Cloned	(Owens et al., 2002)
Fluphenazin	1 095	Human/ Cloned	(Roth, 2013)
Glycopyrrolat	0,173	Human/ Cloned	(Ji et al., 2005)
Haloperidol	10 000	Human/ Cloned	(Bymaster et al., 2003)
Homatropin	41,6	Rat/ Cortex	(Lazareno et al., 1990)
Hydroxyzin	3800	mAChR in bovine cerebral cortex	(Kubo et al., 1987)
Imipramin	42	Human/ Cloned	(Stanton et al., 1993)
Ketamin	5700	Xenopus oocytes cells were expressed in Rat $M_1$ AChR	(Durieux, 1995)
Loxapine	63,9	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Meclizin	3600	mAChR in bovine cerebral cortex	(Kubo et al., 1987)
Mesoridazin	10	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Methotrimeprazin	330	Rat/ Brain	(Dahl, Hough, Hals, 1986)
Methscopolamin (QAV)	0,2	Human/ Cloned	(Mori et al., 2006)
Molindon	> 10 000	Human/ Caudate Nucleus	(Richelson, Nelson, 1984)
Nortriptylin	40	Human/ Cloned	(Stanton et al., 1993)
Olanzapin	73	Human/ Cloned	(Bymaster et al., 2003)
Orphenadrin	48	Human/ Cloned	(Stanton et al., 1993)
Oxybutynin	5,9	Rat/ Cortex	(Naito et al., 2005)

<sup>3</sup> Desipramin mit einem  $K_i$ -Wert von 110 nM und Quetiapin mit einem  $K_i$ -Wert von 120 nM, wurden als Grenzfälle in die erste Kategorie (Level 1) eingeordnet.

## METHODEN

Paroxetin	72	Human/ Cloned	(Owens et al., 2002)
Perphenazin	1 500	Human/ Caudate Nucleus	(Richelson, Nelson, 1984)
Pimozid	800	Human/ Brain	(Richelson, Souder, 2000)
Pramipexol	10 000	Human/ Cloned	(Roth, 2013)
Prochlorperazin	780 (K <sub>D</sub> )	Human frontal cortex	(Nasu et al., 2000)
Procyclidin	4,6	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Promethazin	22	mAChR in bovine cerebral cortex	(Kubo et al., 1987)
Propantheline (QAV)	0,218	Human/ Cloned	(Huang et al., 2001)
Protriptylin	25	Human/ Frontal Cortex	(Lin et al., 1986)
Pyrilamin	30 000	mAChR in bovine cerebral cortex	(Sangalli, 1997)
Quetiapin	120	Human/ Cloned	(Bymaster et al., 2003)
Ranitidin	120 000	mAChR in bovine cerebral cortex	(Kubo et al., 1987)
Risperidon	10 000	Human/ Cloned	(Bymaster et al., 2003)
Scopolamin	1,1	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Solifenacin	26	CHO cells expressing human muscarinic receptors	(Ohtake et al., 2007)
Thioridazin	2,7	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Thiothixen	10 000	Human/ Cloned	(Roth, 2013)
Tolterodin	2,7	CHO cells expressing human muscarinic receptors	(Ohtake et al., 2007)
Trazodon	10 000	Human/ Cloned	(Stanton et al., 1993)
Trifluoperazin	1270	Human/ Frontal Cortex	(Neeper et al., 1991)
Triflupromazin	36	Human/ Frontal Cortex	(Neeper et al., 1991)
Trihexyphenidyl	1,6	Human/ Cloned	(Bolden et al., 1992)
Trimipramin	29 (K <sub>D</sub> )	Human frontal cortex	(Lin et al., 2012)
Tripolidin	500	mAChR in bovine cerebral cortex	(Sangalli, 1997)
Tropium (QAV)	3,46	CHO transfected with human mChR	(Mansfield et al., 2009)
Ziprasidon	10 000	Human/ Cloned	(Roth, 2013)

<sup>a</sup> Equilibrium Dissoziationskonstante (K<sub>D</sub>)

Anticholinergika ohne vorhandene K<sub>i</sub>-Wert Information gingen als eigenständige Kategorie in die Analysen ein. Ihnen kann ebenso ein Einfluss zugesprochen werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich Anticholinergika mit einer hohen Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor unter diesen Medikamenten befinden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Anticholinergika ohne K<sub>i</sub>-Wert Information nach Literaturrecherche

„Medikamente ohne K <sub>i</sub> -Information nach Literaturrecherche“		
Amantadin	Diphenoxylate	Metoclopramid
Amoxicillin	Disopyramide	Mirtazapin
Azatadin	Donepezil	Pericyazin
Baclofen	Doxylamine	Phenindamin
Buclizin	Entacapone	Pheniramine
Carbidopa	Flavoxat	Phenyltoloxamine
Carisoprodol	Furosemid	Phenytoin
Celecoxib	Hydrocodon	Propoxyphen
Cephalexin	Lansoprazole	Pseudoephedrin
Cetirizine	Levodopa	Selegilin
Clidinium	Levofloxacin	Temazepam
Cyclizine	Lithium	Tizanidin
Dexbrompheniramine	Loperamid	Topiramat
Dexchlorpheniramine	Loratadine	Trimethobenzamid
Diazepam	Metformin	
Digoxin	Methocarbamol	

### 3.2.3 Methoden zur Rezeptoranalyse–der Radiorezeptorassay

Laut Eckert und Müller (2012) ist die Grundlage eines Radiorezeptorassays eine sättigbare, kompetitive und reversible Ligand-Rezeptor-Interaktion (Eckert, Müller, 2012). Hierzu wird eine Gewebeprobe, welche mit den notwendigen Rezeptoren angereichert ist, mit einem radioaktiv markierten Liganden inkubiert (vgl. ebd.). Unter Berücksichtigung des sich eingestellten Bindungsgleichgewichtes wird der freie Anteil des Radioliganden von dem an den Rezeptor gebundenen Anteil abgetrennt. Mit Hilfe der Flüssigkeits-Szintillationsspektrometrie lässt sich der gebundene Anteil quantifizieren (Radioaktivitätsmessung). Indes spiegelt diese Gesamtbindung nicht ausschließlich die spezifische (rezeptorassoziierte) Bindung wider, da Radioliganden zum einen an spezifischen Rezeptoren und zum anderen an unspezifische Bindungsstellen wie bspw. Reagenzglaswand, binden können.

Die spezifische Bindung ist durch eine hohe Affinität des Liganden zum Rezeptor charakterisiert, hingegen zeigt sich bei der unspezifischen Bindung eine deutlich geringere Affinität des Radioliganden an die Bindungsstelle (vgl. ebd.).

Wenn Anteile desselben Gewebe-Homogenates mit derselben Konzentration an Radioliganden, aber mit steigenden Konzentrationen an unmarkierten/kalten Liganden inkubiert werden, wird der unmarkierte Ligand den Radioliganden zuerst von den spezifischen Rezeptoren bis zu dem Punkt verdrängen, an dem alle Radioliganden von ihrem spezifischen Rezeptor verdrängt sind (Radioligand und Substrat konkurrieren um die gleiche Bindungsstelle) (Eckert, Müller, 2012). Der übrig gebliebene Bindungsanteil repräsentiert die unspezifische Bindung.

Würde nun die Konzentration des unmarkierten Liganden weiterhin erhöht werden, würde dieser auch den Radioliganden von den unspezifischen Bindungsstellen verdrängen.

Bei Konzentrationen, die notwendig sind, um 50% der spezifischen Bindung des Radioliganden zu verdrängen, spricht man von so genannten  $IC_{50}$  Werten, welche bezogen auf den Radioliganden, ein direktes Maß für die Affinitäten der verdrängenden, unmarkierten Verbindungen zum Rezeptor darstellen (vgl. (Holsboer, Gründer, Benkert, 2008)

Bei einer kompetitiven Reaktion werden die  $IC_{50}$ - Werte in  $K_i$ -Werte (Inhibitionskonstanten/ Bindungskonstante des Inhibitors) nach der Gleichung von Cheng und Prusoff (1973) umgerechnet:

$$K_i = \frac{IC_{50} \cdot L}{1 + \frac{L}{K_D}} \quad \text{(Gleichung 1)}$$

$[L]$  = Konzentration

$K_D$  = Dissoziationskonstante des Radioliganden

Die Gleichung von Cheng und Prusoff vereinfacht sich durch den Sachverhalt, dass Radioliganden und Inhibitoren meist die gleichen Bindungseigenschaften am Rezeptor besitzen. Dadurch ist  $K_i = K_D$  und die Gleichung wird transformiert in

$$K_D = K_i = IC_{50} - [L] \quad \text{(Gleichung 2).}$$

## 4. Statistische Methoden

### 4.1 Überlebenszeitanalyse

Die Cox Regression (synonym: proportionales Hazard Modell) ist eine wichtige und häufig angewandte Methode zur Analyse von Überlebensdaten (Ziegler, Lange, Bender, 2007). Sie erlaubt analog zur multiplen oder logistischen Regression die Effektschätzung mehrerer Einflussgrößen auf eine Zielvariable, hier zensierte Überlebenszeiten (vgl. ebd.). Anhand der Hazard Ratios können die Risiken für eine Person hinsichtlich des Zeitpunkts des Zielereignisses (Demenz ja/nein) geschätzt werden. Die gleichzeitige Schätzung des Einflusses verschiedener Variablen stellt demnach das Ziel der Cox Regression dar (vgl. ebd.). Somit ist die Cox Regression eine gebräuchliche Methode, um Unterschiede der relativen Risiken hinsichtlich der erklärenden Variablen statistisch aufzuzeigen.

Mit Hilfe der Hazard-Funktion kann für ein Zeitintervall die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, innerhalb dessen das Zielereignis eintritt (Ziegler, Lange, Bender, 2007). Es ist hervorzuheben, dass das Cox-Modell auf einer Faktorisierung der Hazard-Funktion  $h(t)$  beruht. Daraus ergibt sich zum einen eine erleichterte Interpretation der Ergebnisse. Zum anderen geht damit jedoch die Annahme einher, dass die Effekte der verschiedenen Variablen auf das Zielereignis konstant sind. Da bei dem Cox-Modell  $h(t)$  in einen nichtparametrischen Faktor für die Baseline-Hazard-Funktion und einen parametrischen Faktor für die Kovariaten zerlegt wird, wird es auch als semiparametrisches Modell bezeichnet (Eulenburg, 2009).

So kann  $h(t)$  beschrieben werden durch:

$$h(t) = \frac{\text{Anzahl der Personen mit Zielereignis im Intervall, das bei } t \text{ beginnt}}{(\text{Anzahl an Personen, die bis } t \text{ überleben}) \times \text{Intervallbreite}} \quad (\text{Gleichung 3})$$

Die Cox Model ist gegeben durch:

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m) \quad (\text{Gleichung 4})$$

dabei ist

- $h_0(t)$  = Baseline-Hazardrate oder basale Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt  $t$
- $\exp$  = Eulersche „e“- Funktion
- $X_1, \dots, X_m$  = die Werte der Einflussvariablen
- $\beta_1, \dots, \beta_m$  = die zu schätzenden Regressionskoeffizienten der Einflussvariable (vgl. Ziegler, Lange, Bender, 2007).

Wobei die Koeffizienten  $\beta_1, \dots, \beta_m$  als Stärke des Ausmaßes der Einflussvariablen interpretiert werden.

Vereinfacht ausgedrückt lässt sich die kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt  $t$  folgendermaßen berechnen:

$$h(t) = h_0(t) \cdot p \quad (\text{Gleichung 5})$$

Der Faktor  $p$  ergibt sich aus

$$p = \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m) \quad (\text{siehe oben}) \quad (\text{Gleichung 6})$$

Würden alle zu schätzenden Regressionskoeffizienten den Wert Null annehmen, läge der Faktor  $p$  bei 1 und die Kovariaten würden keinen Einfluss auf die Baseline-Hazardrate nehmen.

## METHODEN

Erhält man positive Werte, verringert sich die Überlebenswahrscheinlichkeit, negative Werte vergrößern diese (Bühl, 2012).

Für den Vergleich von Gruppen, z. B. zwei Behandlungsgruppen, wird der Quotient der beiden Hazard-Funktionen berechnet.

Das Hazard Ratio (HR)

$$HR = h_2(t)/h_1(t) = h_0(t) \cdot p_2 / (h_0(t) \cdot p_1) = p_2/p_1 \quad (\text{Gleichung 7})$$

ist dann nur aus den Regressionskoeffizienten zu berechnen und damit unabhängig vom Baseline-Hazard. Ein Wert  $HR < 1$  zeigt, dass Gruppe 1 ein höheres Ereignisrisiko (Hazard) hat. Bei  $HR > 1$  hat Gruppe 2 ein höheres Ereignisrisiko, bei  $HR \approx 1$  ist das Ereignisrisiko in beiden Gruppen ähnlich.

Eine Erweiterung des proportionalen Hazard-Modells ist die Cox Regression mit zeitabhängigen Kovariaten (Time-Dependent-Cox-Modell). Mit Hilfe dieses Modells kann der Effekt des intermediären Ereignisses, also eines Ereignisses, das während eines individuellen Zeitintervalls eintritt oder nicht, auf die Zielvariable berechnet werden. Dies bedeutet, dass sowohl der Einfluss von fixen Variablen berechnet werden kann, wie bspw. Geschlecht oder ApoE-Status, als auch der Einfluss von zeitveränderlichen Kovariablen, also Variablen, bei denen sich entweder die Kovariablen-Werte im Zeitverlauf ändern (updated covariates) oder Kovariablen, die zum Baseline-Zeitpunkt noch nicht existieren und erst im Laufe der Studie definiert werden, wie bspw. die Medikamenteneinnahme oder Diagnosen (Aydemir et al., 1996). Somit kann der Entwicklung der interessierenden Einflussvariablen über den Zeitverlauf Rechnung getragen werden, da in klinischen Studien gewöhnlich Follow-Up Untersuchungen durchgeführt werden und somit viele Risiken auch erst über den Zeitverlauf auftreten.

Viele Probanden beginnen erst innerhalb des Studienverlaufs mit der Medikation und nicht schon ab der Baseline, weshalb die Medikamenteneinnahme eine updated covariate darstellt. Würde die zeitliche Komponente der Medikamenteneinnahme unberücksichtigt bleiben und demnach als fixe Variable in das Modell eingehen, würde der Status „exponiert“ auf den Baseline-Zeitpunkt zurückfallen, weshalb diese Form der Regression auch als „Baseline-Cox-Analyse“ bezeichnet wird (vgl. Aydemir et al., 1996). Des Weiteren würde exponiert/nicht exponiert ebenfalls zur Baseline festgelegt werden und der Einfluss auf das Zielereignis (Demenz) „verwischt“. Zusätzlich würde eine Abschwächung des Risikos mit der „Baseline-Cox-Analyse“ einhergehen, da oftmals eine lange Zeitspanne zwischen dem Baseline-Zeitpunkt und dem Zielereignis liegt und dadurch ein „zeitlicher Verfall“ der Effekte von Baseline-Werten stattfindet (vgl. Aydemir et al., 1996, S. 10, zit. nach: Altman, De Stavola, 1994)). Dieses Phänomen zeigt sich auch in dem oben genannten Beispiel.

In der time-dependent Cox-Regression erfolgt die Modellierung der Hazardrate als

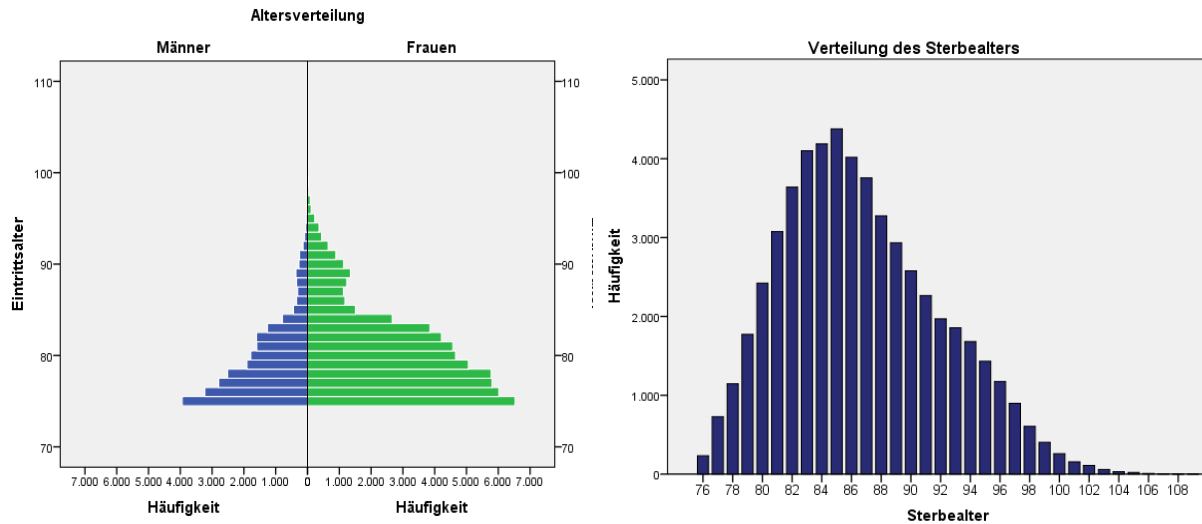
$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1(t) + \beta_2 X_2(t) + \dots + \beta_m X_m(t)) \quad (\text{Gleichung 8})$$



## 5. Ergebnisse

### 5.1 WIdO-Stichprobe

Die Datenbasis der Auswertung stellt eine Stichprobe aus Daten der AOK dar, die vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) zur Verfügung gestellt wurden.

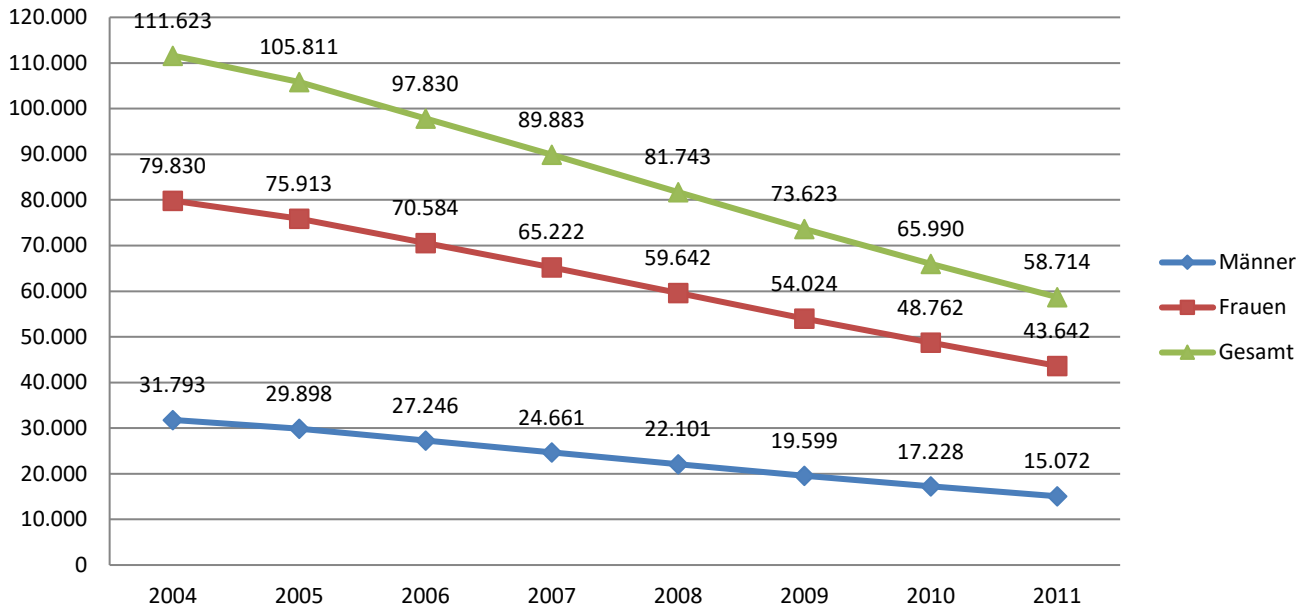


**Abbildung 6:** Geschlechtsspezifische Altersverteilung WIdO

**Abbildung 7:** Darstellung des Sterbealters in der WIdO-Studie

Es sind 111.623 Personen im Alter von 75 Jahren in die Analysen eingegangen. Davon sind 31.793 Männer (28,5%) und 79.830 (71,5%) Frauen. Das mittlere Eintrittsalter beträgt zur Baseline (2004) 80,6 Jahre mit einem Minimum von 75 und einem Maximum von 107 Jahren. Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung der Männer und Frauen im Jahr 2004. Es wird ersichtlich, dass Frauen in jeder Altersstufe überrepräsentiert sind. Die absolute Anzahl der Überlebenden ist in Abbildung 8 dargestellt. Sie reduziert sich von anfänglich 111.623 auf 58.714 Überlebende im Jahr 2011 (52,6%). Von den eingangs 79.830 Frauen überleben bis zum Studienende 43.642 (54,7%). Von den 31.793 Männern überleben bis zum Jahr 2011 15.072 (47,4%). Das mittlere Sterbealter beträgt 86,65 Jahre (SD=5,3). Es liegt bei Männern mit 85,15 Jahren (SD=4,9) niedriger als das mittlere Sterbealter der Frauen (87,5, SD=5,4). Im Folgenden beziehen sich die Altersangaben immer auf das Eintrittsalter (Alter in 2004).

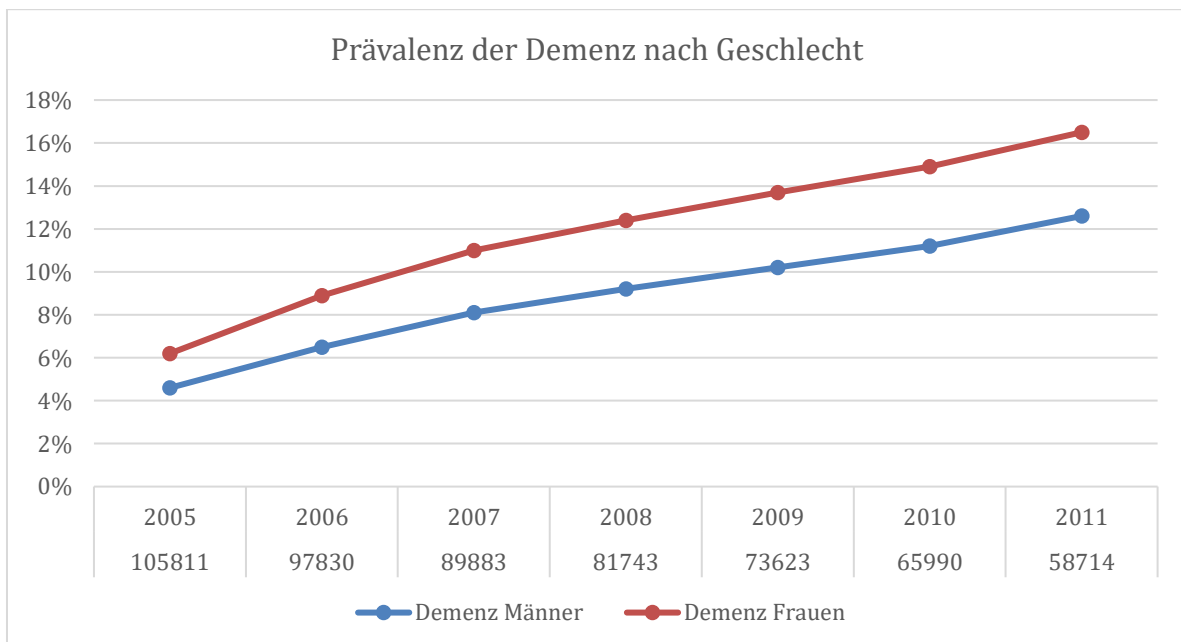
## ERGEBNISSE



**Abbildung 8:** Gesamtüberlebende von 2004 – 2011

### 5.1.1 Deskriptive Auswertung der Demenz

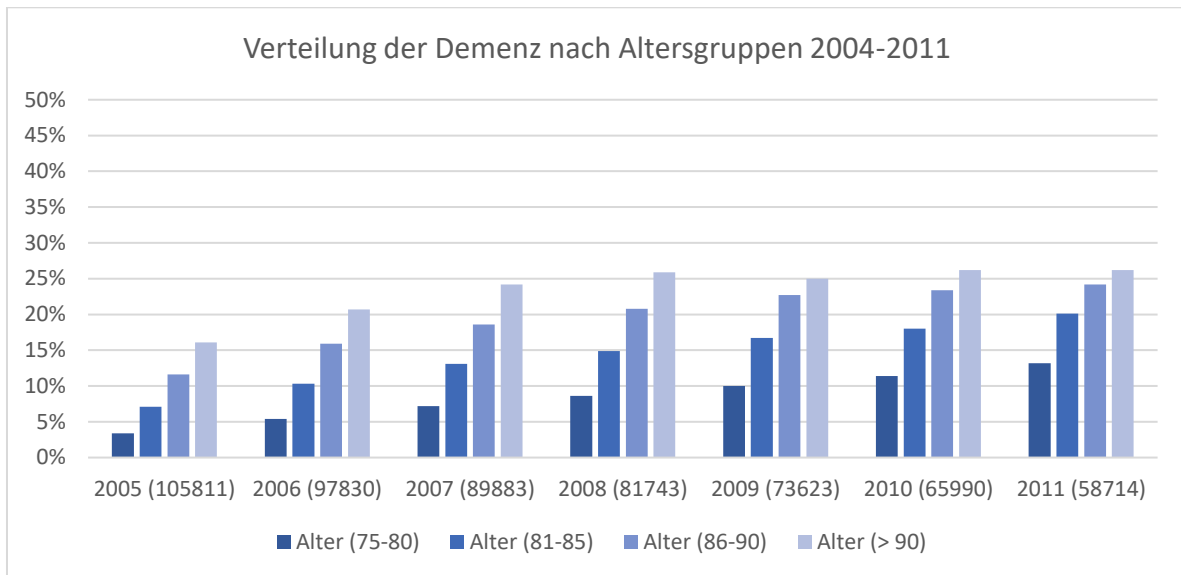
In Abbildung 9 ist die Prävalenz der Demenz über den Studienverlauf getrennt nach Geschlecht dargestellt. Aus der Abbildung geht hervor, dass dementielle Erkrankungen bei Frauen häufiger vorkommen als bei Männern.



**Abbildung 9:** Prävalenz der Demenz

## ERGEBNISSE

Zudem nimmt die Häufigkeit einer Demenzdiagnose altersbedingt bei beiden Geschlechtern über den Beobachtungszeitraum von 2004 – 2011 zu: Während sie im Jahr 2005 noch auf einem Niveau von 6,2% (Frauen) bzw. 4,6% (Männern) liegt, steigt die Prävalenz bis 2011 auf 16,5% bzw. 12,6% an. Ebenso deutlich ist eine altersgruppenspezifische Zunahme in der Demenzprävalenz zu erkennen. Demnach sind über den gesamten Zeitverlauf die meisten Demenzkranken in der Altersgruppe der 90<sup>+</sup>-Jährigen (vgl. Abbildung 10).

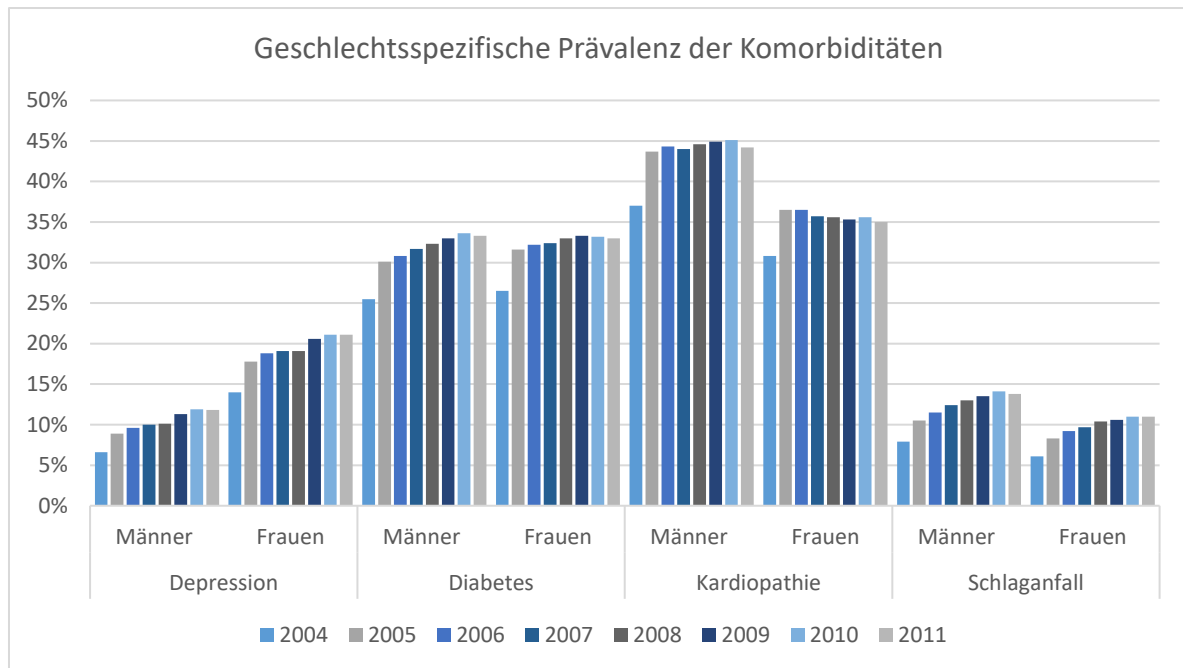


**Abbildung 10:** Altersgruppenspezifische Verteilung der Demenz von 2004 – 2011

### 5.1.2 Deskriptive Auswertung der Komorbiditäten

Die deskriptive Auswertung der Komorbiditäten zeigt, dass die Kardiopathie sowohl bei Männern und Frauen am häufigsten vorkommt und sich ab dem Jahr 2005 relativ stabil über den Zeitverlauf verteilt (vgl. Abbildung 11). Geschlechterunabhängig stellt die Diabeteserkrankung die zweithäufigste Komorbidität dar. Hier zeigt sich bei Männern eine leichte Zunahme über den Zeitverlauf, bei den Frauen ist hingegen eine annähernd homogene Verteilung erkennbar. Deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich bei der Depression, von der nahezu doppelt so viele Frauen betroffen sind wie Männer. Hier ist eine Zunahme von 2004 bis 2011 von 5,2 Prozentpunkten bei Männern und 7,1- Prozentpunkten bei Frauen detektierbar. Eine Diabetesdiagnose wird bei Männern und Frauen annähernd gleich oft gestellt. Kardiopathie und Insult treten hingegen deutlich häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Eine Zunahme der Insult-Prävalenz ist bei beiden Geschlechtern über den Zeitverlauf zu erkennen.

## ERGEBNISSE



**Abbildung 11:** Prävalenz der Komorbiditäten nach Geschlecht

Die altersgruppenspezifische Betrachtung der Komorbiditäten zeigt über den Studienverlauf keinen eindeutigen Trend (vgl. Abbildung 12):

Bei der Kardiopathie wird über den Zeitverlauf in der höchsten Altersklasse (90+) eher ein Rückgang ersichtlich. Bis zum Studienjahr 2005 ist eine Zunahme innerhalb aller Altersgruppen festzustellen. Ab 2005 zeigt sich ein eher inhomogenes Bild.

Ein ähnliches Bild zeigt sich auch in der Diabetesprävalenz: In der höchsten Altersklasse ist die niedrigste Prävalenzrate detektierbar. In der jüngsten Altersgruppe ist ein Anstieg von 2004 auf 2005 festzustellen. Ab 2005 verbleiben die Prävalenzraten auf einem nahezu gleichbleibenden Niveau.

Auch die Häufigkeit einer gestellten Depressions-Diagnose deutet auf keinen eindeutigen altersgruppenspezifischen Zusammenhang hin. Ab 2005 ist die Altersklasse der 81- bis 85-Jährigen am stärksten vertreten. Auch hier zeigt sich für die höchste Alterskategorie ein eher rückläufiger Trend.

In der niedrigsten Altersklasse nimmt die Häufigkeit einer Insult-Diagnose (75 – 80) über den Studienverlauf von 6,1% auf 11,4% zu. Auch in der zweiten Altersgruppe ist von 2004 bis 2011 ein Anstieg von 5,6% festzustellen. Ab 2005 bleibt die Prävalenz eines Insults auf einem annähernd gleichbleibenden Niveau.

## ERGEBNISSE

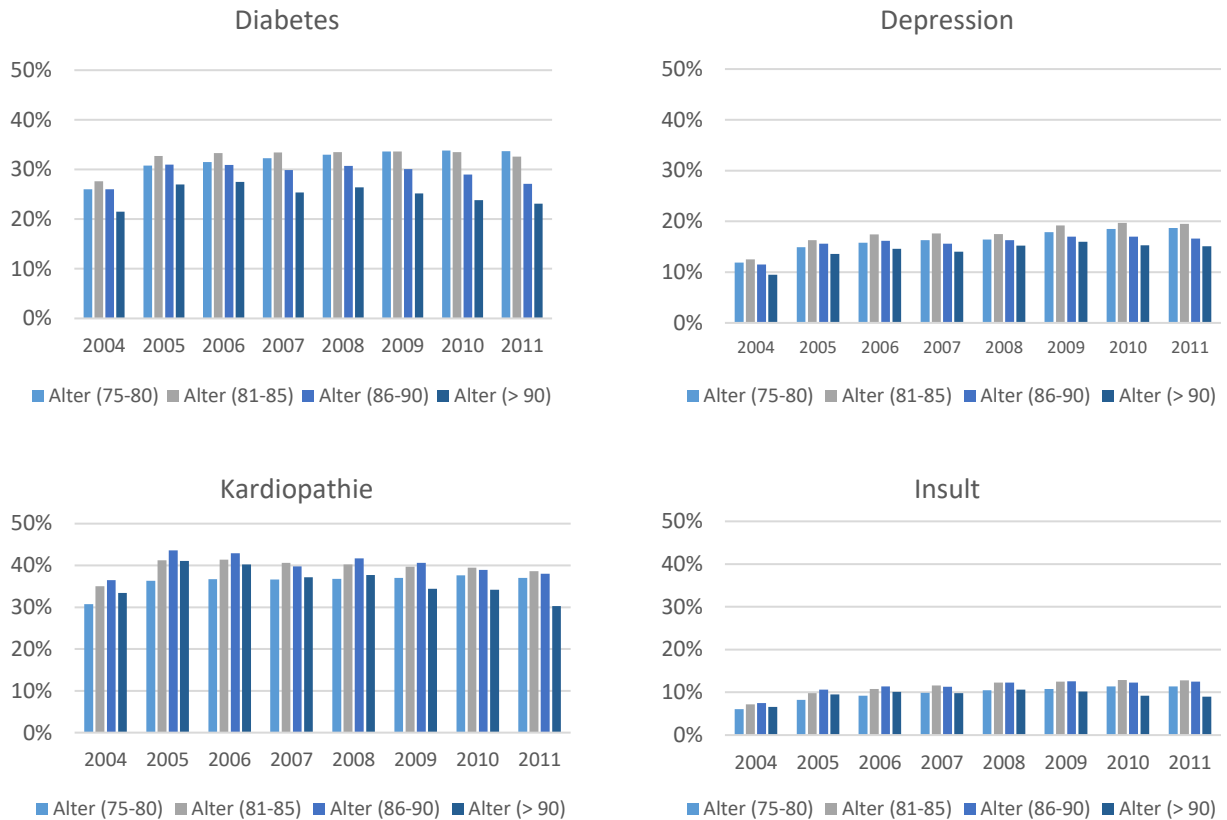


Abbildung 12: Prävalenz der Komorbiditäten nach Altersklassen

### 5.1.3 Deskriptive Auswertung der PRISCUS- und der nicht-PRISCUS Medikamente

#### Benzodiazepine

Die Verordnungshäufigkeit der Benzodiazepine (BDZ) ist in Abbildung 13 dargestellt.

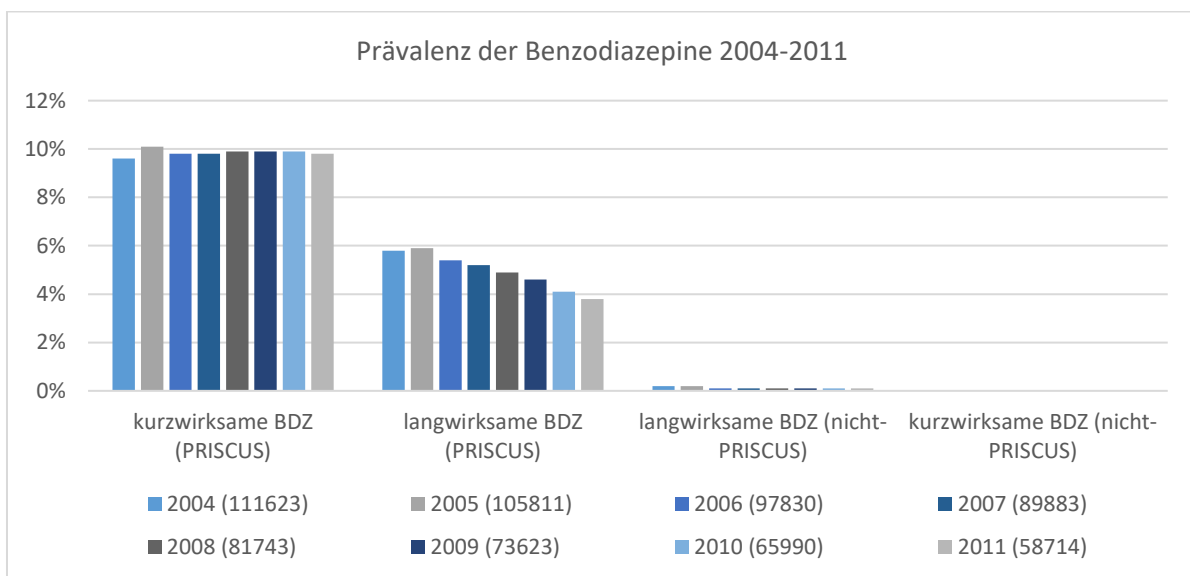


Abbildung 13: Prävalenz der Benzodiazepine nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS

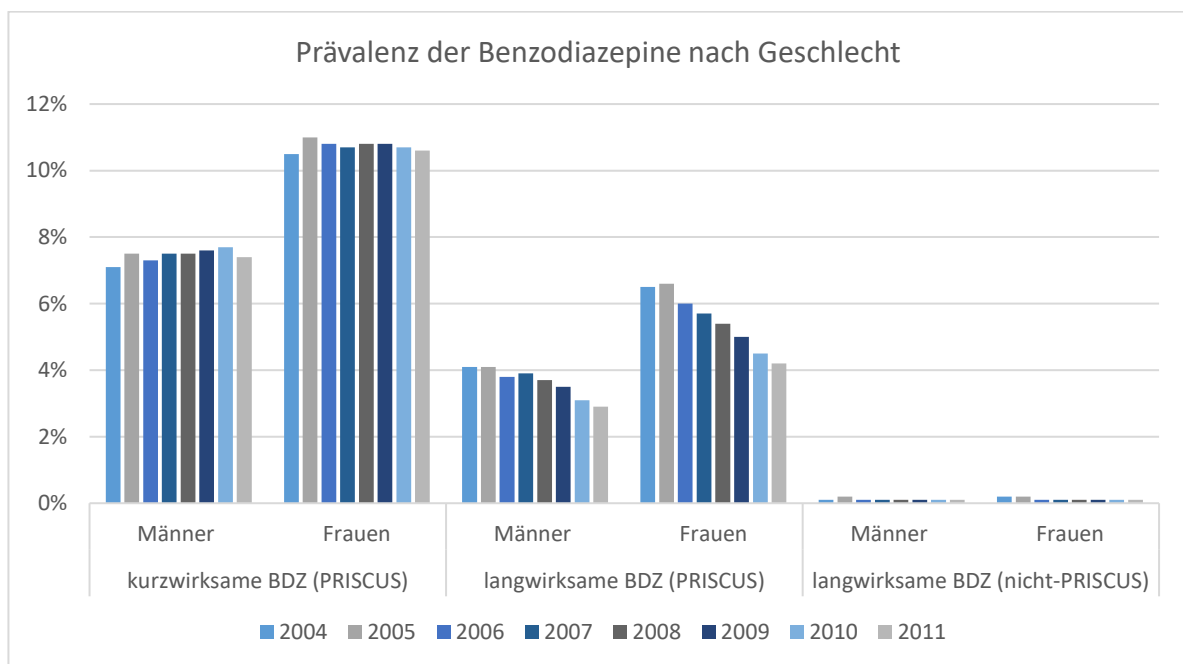
## ERGEBNISSE

Die Verteilung der kurz- und mittellang wirksamen PRISCUS-BDZ ist über den Studienverlauf weitestgehend homogen (~9,9%). Die Prävalenz der langwirksamen PRISCUS-BDZ nimmt kontinuierlich ab, von 5,8% in 2004 auf 3,8% in 2011. Die langwirksamen nicht-PRISCUS-BDZ sind mit durchschnittlich 0,13% kaum vertreten. Die kurz- und mittellang wirksamen nicht-PRISCUS-BDZ wurden in keinem Fall verordnet (0%).

Aus Abbildung 14 geht die geschlechtsspezifische Verteilung der BDZ-Verordnung hervor. Während Männern über den Studienverlauf durchschnittlich 7,5% kurz- und mittellang wirksame PRISCUS-BDZ verordnet werden, liegt die durchschnittliche Verordnung bei Frauen bei 10,7%.

Auch die Verschreibung langwirksamer PRISCUS-BDZ liegt bei Frauen durchschnittlich höher als bei Männern (3,6% vs. 5,5%).

Die langwirksamen nicht-PRISCUS-BDZ zeigen hingegen keine geschlechtsspezifische Verteilung auf.

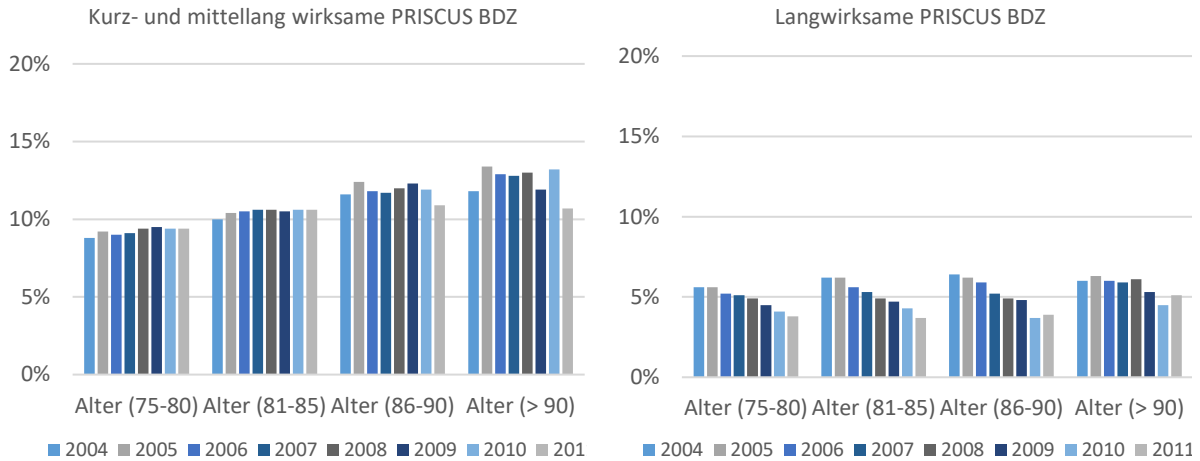


**Abbildung 14:** Geschlechtsspezifische Benzodiazepin Prävalenz

Die altersgruppenspezifische Verteilung zeigt für die kurz- und mittellang wirksamen PRISCUS-BDZ eine durchschnittliche Zunahme von 9,2% auf 12,5% (vgl. Abbildung 15).

Innerhalb der langwirksamen PRISCUS-BDZ sind keine altersgruppenspezifischen Unterschiede festzustellen. Es zeichnet sich jedoch ein Trend über den Studienverlauf ab: So ist bis auf die höchste Alterskategorie (90+) eine rückläufige Verordnungsrate erkennbar.

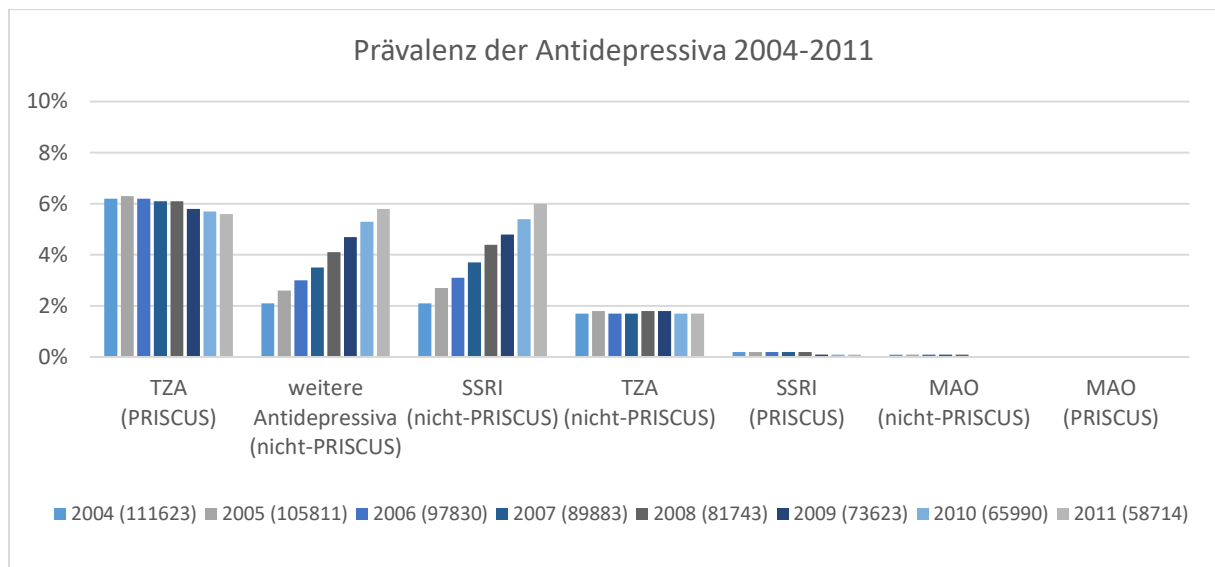
## ERGEBNISSE



**Abbildung 15:** Altersgruppenspezifische Verteilung der BDZ

### Antidepressiva

Abbildung 16 stellt die Verordnungsraten der Antidepressiva über den Zeitverlauf dar.



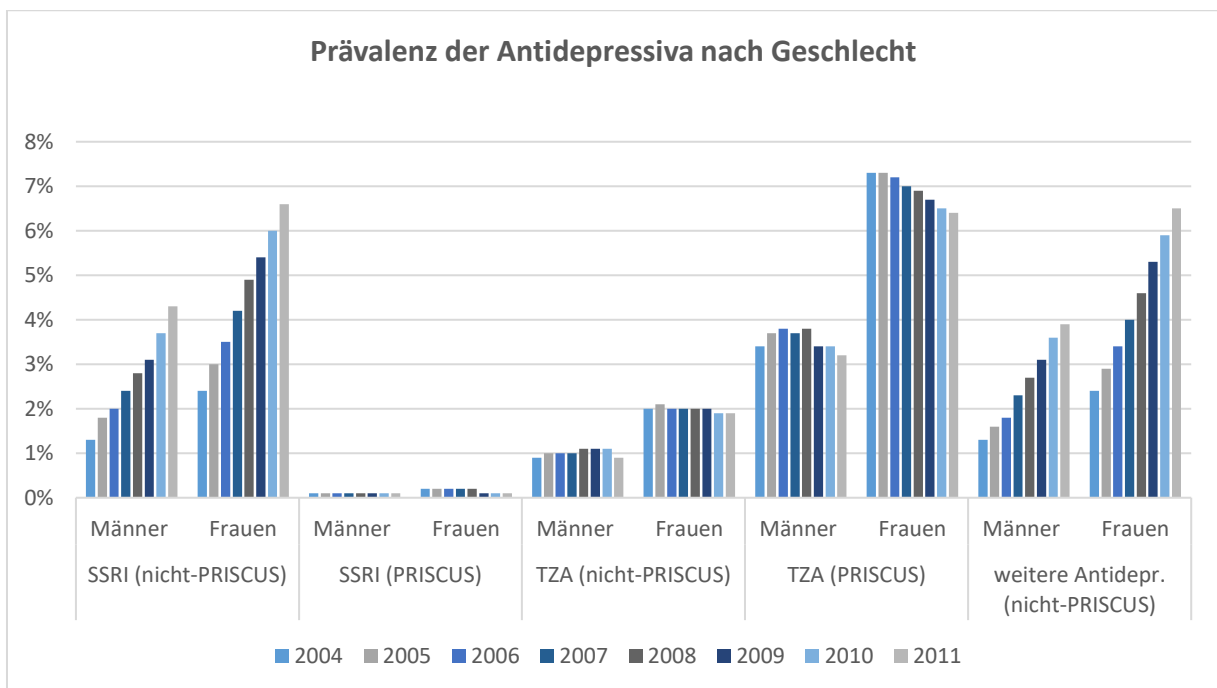
**Abbildung 16:** Prävalenz der Antidepressiva nach PRISCUS/ nicht- PRISCUS

Es wird ersichtlich, dass die Gruppe der PRISCUS und nicht-PRISCUS MAO-Antidepressiva sowie die PRISCUS-SSRI kaum verschrieben werden. Die nicht-PRISCUS-SSRI haben dagegen eine durchschnittliche Verordnungsraten von 4,0% und eine Zunahme der Prävalenz von 2004 – 2011 von 2,1% auf 6,0%.

Bei den trizyklischen Antidepressiva (PRISCUS) zeigt sich ein geringfügig rückläufiger Trend von 6,2% auf 5,6%. Die nicht-PRISCUS trizyklischen Antidepressiva weisen hingegen über den gesamten Studienverlauf eine homogene Verteilung auf. Die Klasse der weiteren Antidepressiva zeigt über den Beobachtungszeitraum einen zunehmenden Trend (2,1% → 5,8%).

## ERGEBNISSE

Der geschlechtsspezifischen Auswertung der Antidepressiva zufolge (Abbildung 17), haben Frauen in allen Substanzklassen eine höhere Verordnungsrate als Männer. So werden Frauen im Durchschnitt nahezu doppelt so viele SSRI (nicht-PRISCUS) verordnet als Männern (2,7% vs. 4,5%). Die durchschnittliche Verordnungsrate von trizyklischen Antidepressiva der PRISCUS Liste liegt bei Frauen bei 6,9 %, während sie bei Männern bei durchschnittlich 3,6% liegt. Doch auch die trizyklischen nicht-PRISCUS Antidepressiva sind bei Frauen durchschnittlich häufiger vertreten als bei Männern. Ebenfalls deutlich ist der geschlechtsspezifische Unterschied in der Klasse der weiteren Antidepressiva ausgeprägt. Des Weiteren geht aus Abbildung 17 eine deutliche Zunahme über den Beobachtungszeitraum der nicht-PRISCUS-SSRI und „weitere Antidepressiva“ hervor. Die Verschreibungsrate der trizyklischen nicht-PRISCUS Antidepressiva ist annähernd stabil. Jedoch wird eine rückläufige Verordnungshäufigkeit bei den trizyklischen PRISCUS Antidepressiva ersichtlich, wenn auch bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern. Tabelle 34ff (Anhang) deutet auf keinen altersgruppenspezifischen Unterschied oder Trend innerhalb der Verordnungs-Prävalenz hin.



**Abbildung 17:** Geschlechtsspezifische Prävalenz der Antidepressiva

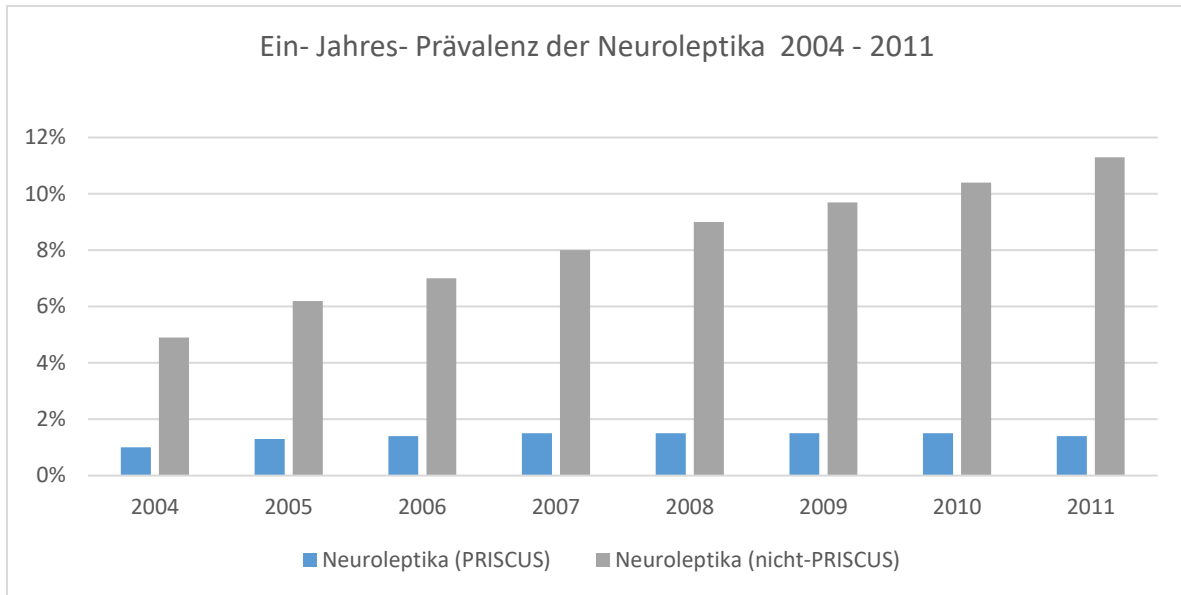
### Neuroleptika

Die Verordnungshäufigkeit von PRISCUS/nicht-PRISCUS Neuroleptika ist in Abbildung 18 dargestellt.

Während bei PRISCUS Neuroleptika über den Studienverlauf eine annähernd homogene Verschreibungsrate zu verzeichnen ist (im Mittel 1%), nimmt die Prävalenz der nicht-PRISCUS Neuroleptika auf einem deutlich höheren Niveau von 4,9% auf 11,3% zu.

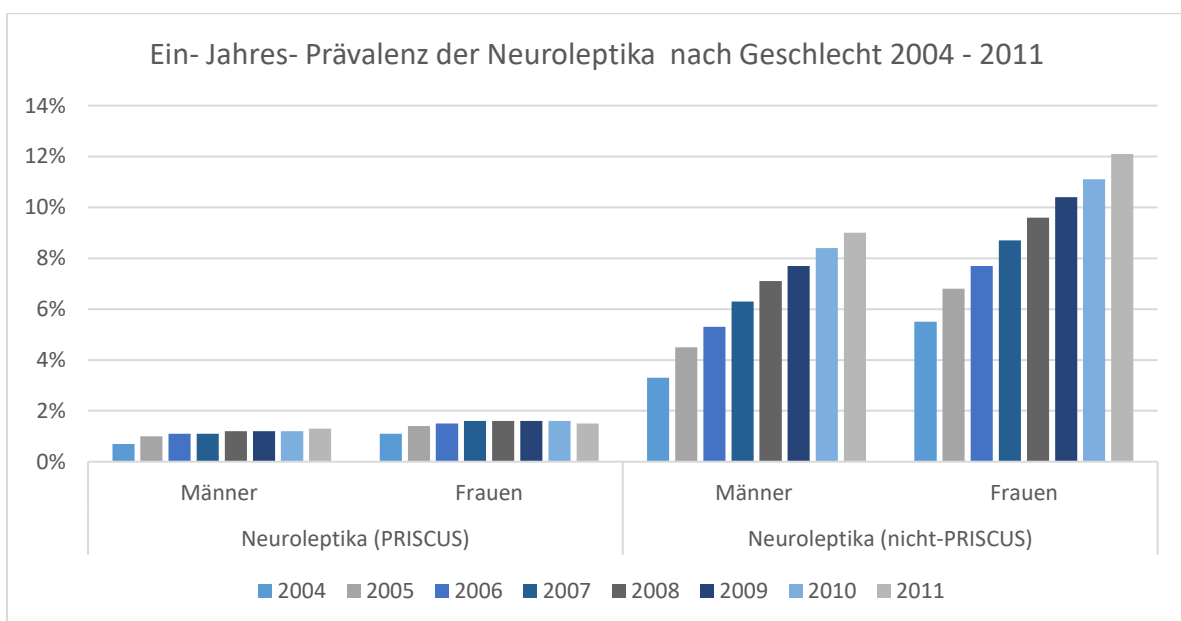


## ERGEBNISSE



**Abbildung 18:** Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Neuroleptika von 2004 – 2011

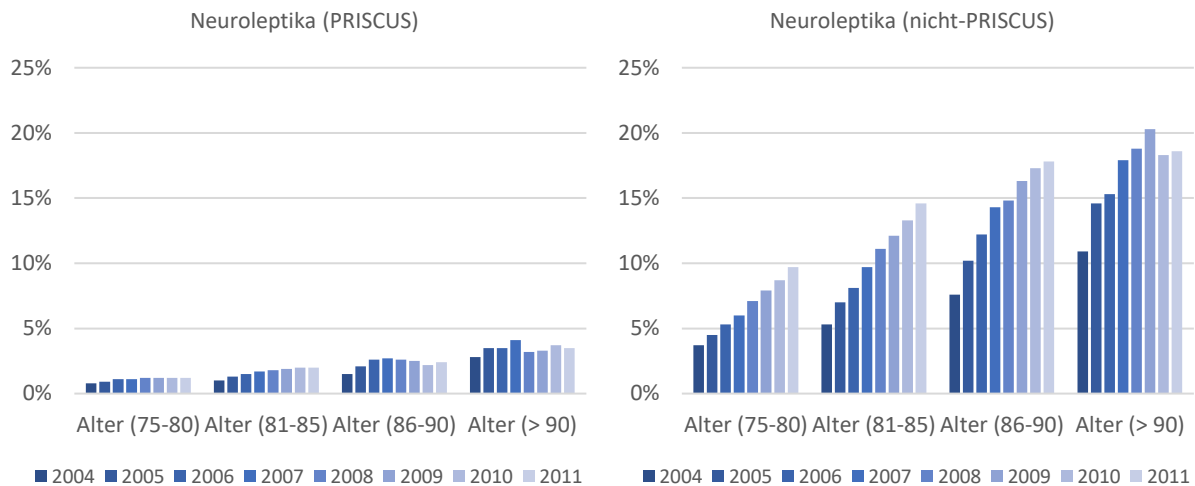
Frauen werden sowohl PRISCUS als auch nicht-PRISCUS Neuroleptika häufiger verordnet (PRISCUS Neuroleptika m: 1,1%, w: 1,5%; nicht-PRISCUS Neuroleptika m: 6,5%, w: 9,0% w). Der Unterschied ist jedoch innerhalb der nicht-PRISCUS Neuroleptika stärker ausgeprägt. Auch in der geschlechtsspezifischen Analyse zeigt sich bei Männern und Frauen ein deutlicher Anstieg von 2004 – 2011 in der Prävalenz von nicht-PRISCUS Neuroleptika, während sich die Verordnung der PRISCUS Neuroleptika bei beiden Geschlechtern auf gleichbleibendem Niveau hält (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Ein- Jahres-Prävalenz der Neuroleptika 2004 – 2011 nach Geschlecht

## ERGEBNISSE

Zudem ist bei den nicht-PRISCUS Neuroleptika ein altersgruppenspezifischer Effekt zu verzeichnen: mit zunehmendem Alter nimmt die Verschreibungsrate der Medikamentenklasse zu. Dieser Effekt ist innerhalb der nicht-PRISCUS Neuroleptika nicht vorhanden (vgl. Abbildung 20).

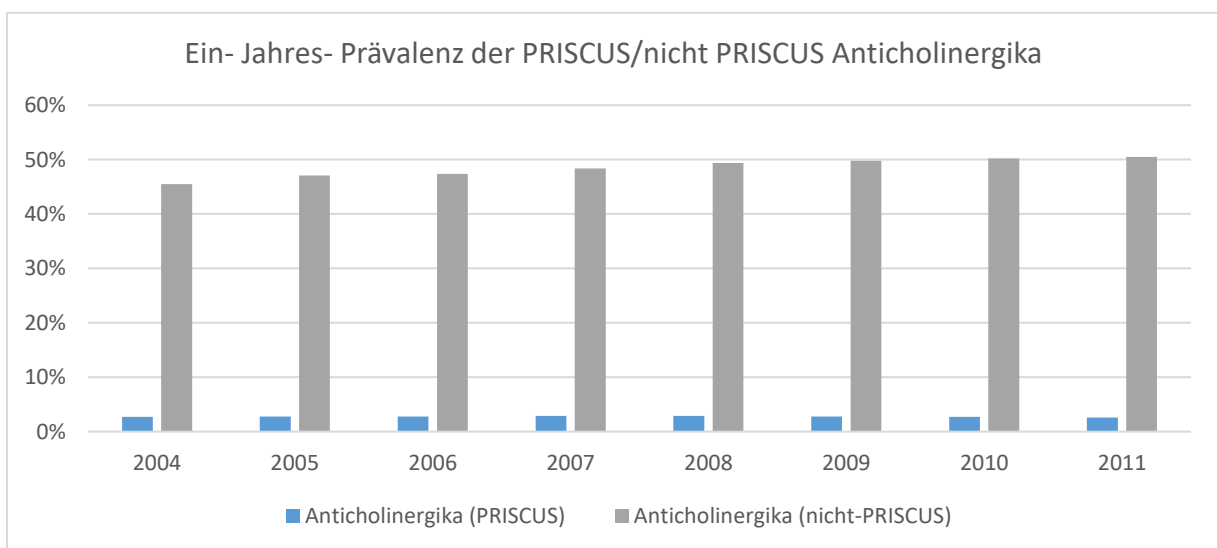


**Abbildung 20:** Ein-Jahres-Prävalenz der Neuroleptika nach Altersgruppen

### PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika

In Abbildung 21 ist die Häufigkeit der Verordnungen von PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika dargestellt.

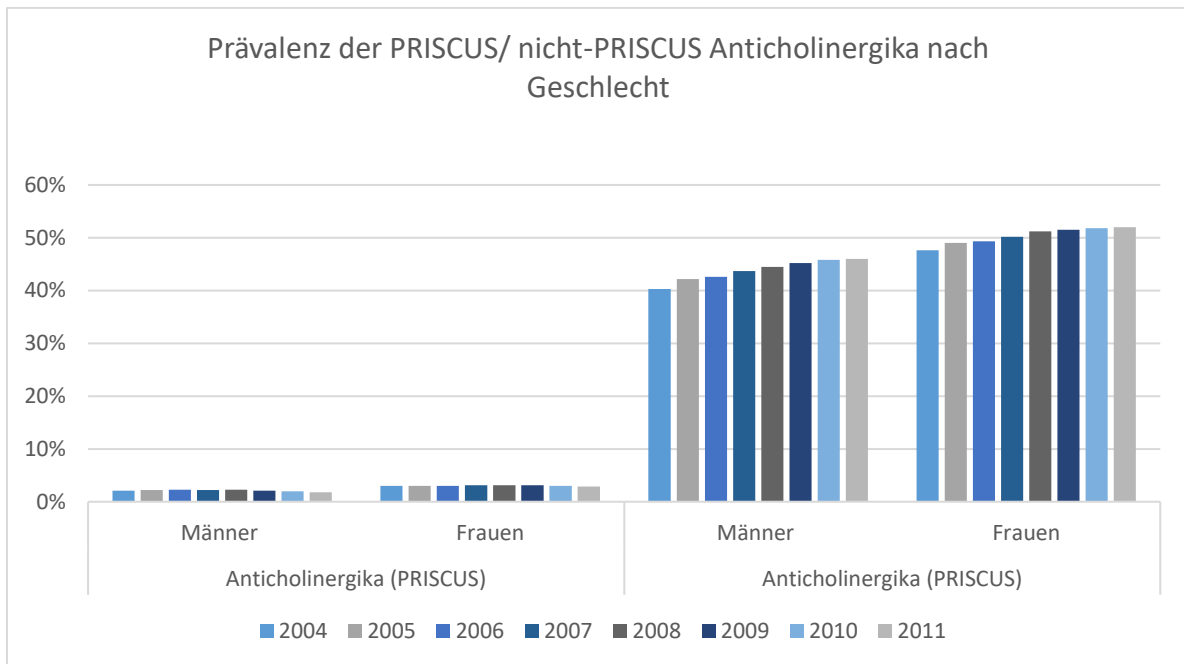
Anticholinergika, die auf der PRISCUS Liste stehen, werden deutlich seltener verschrieben als nicht-PRISCUS Anticholinergika.



**Abbildung 21:** Prävalenz der Anticholinergika nach PRISCUS- nicht-PRISCUS

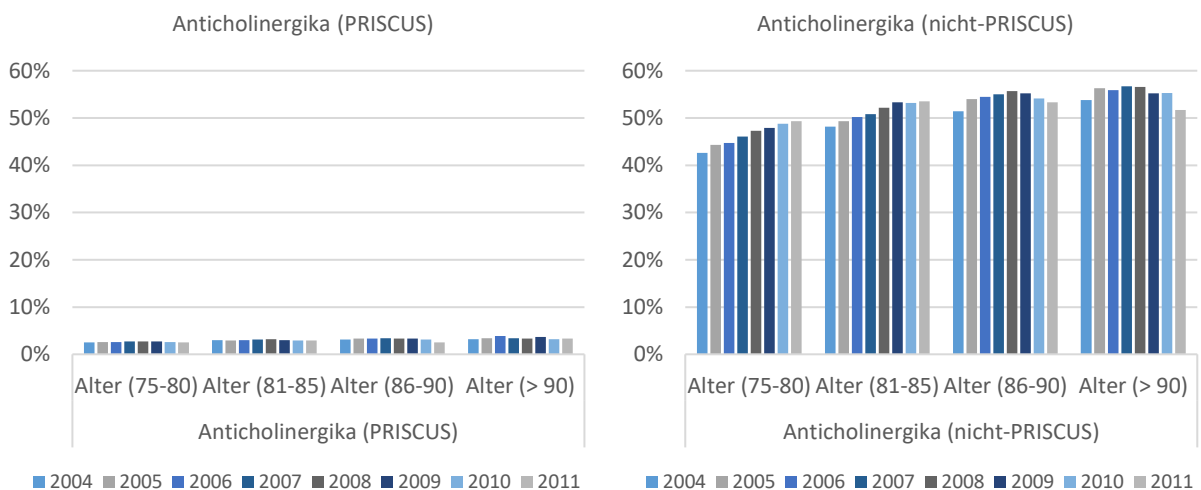
## ERGEBNISSE

Zudem ist eine leichte Geschlechtsspezifität bei Anticholinergika (PRISCUS) vorhanden: Im Schnitt m: 43,8 %, w: 50,3 % (siehe Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Geschlechtsspezifische Prävalenz der Anticholinergika (PRISCUS/nicht-PRISCUS)

Einen Trend gibt es auch bei der Altersspezifität: Die Verordnungsrate steigt von 46,4 % in der Altersgruppe 75 – 80 bis auf 55,2 % bei einem Alter über 90. (vgl. Abbildung 23).

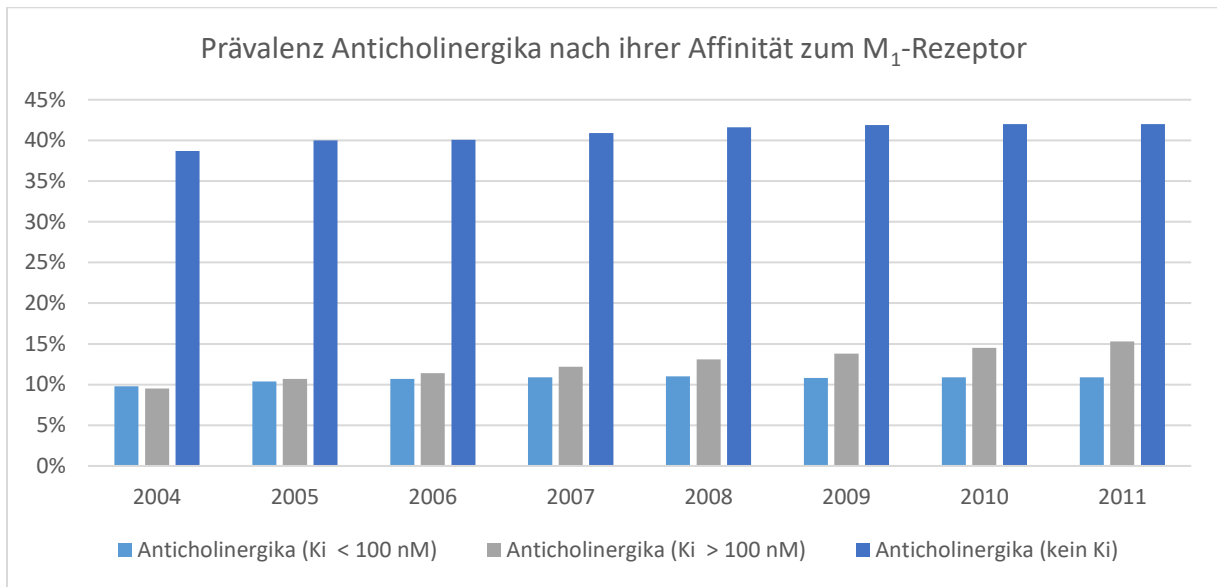


**Abbildung 23:** Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Altersgruppen

## ERGEBNISSE

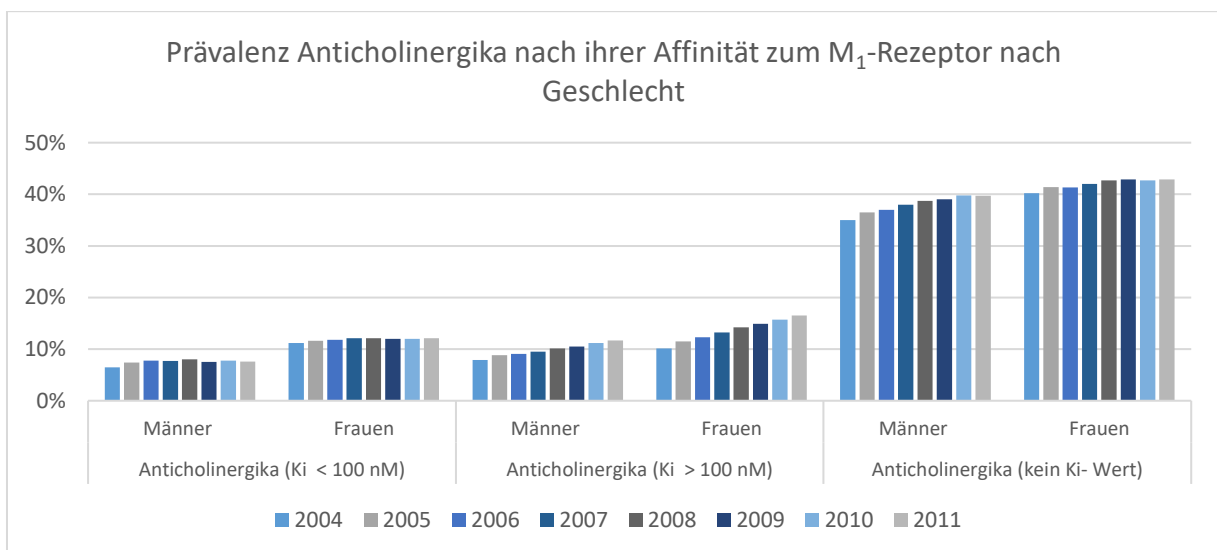
### Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor

Aus Abbildung 24 geht hervor, dass im Vergleich, Anticholinergika ohne K<sub>i</sub>-Wert Information am häufigsten verordnet werden. Von 2004 bis 2006 werden Anticholinergika mit kleinen (K<sub>i</sub> < 100 nM) und großen K<sub>i</sub>-Werten (K<sub>i</sub> > 100 nM) ungefähr gleich häufig verschrieben (2004: 10,3%; 2011: 10,5%). Ab 2007 nimmt die Verordnungsrate für Anticholinergika der Kategorie 2 von 11,4% auf 15,3% zu.



**Abbildung 24:** Prävalenz der Anticholinergika stratifiziert nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor

Die geschlechtsspezifische Analyse zeigt, dass in allen drei Gruppen die Verordnungsrate für Frauen etwas höher liegt als für Männer (vgl. Abbildung 25).



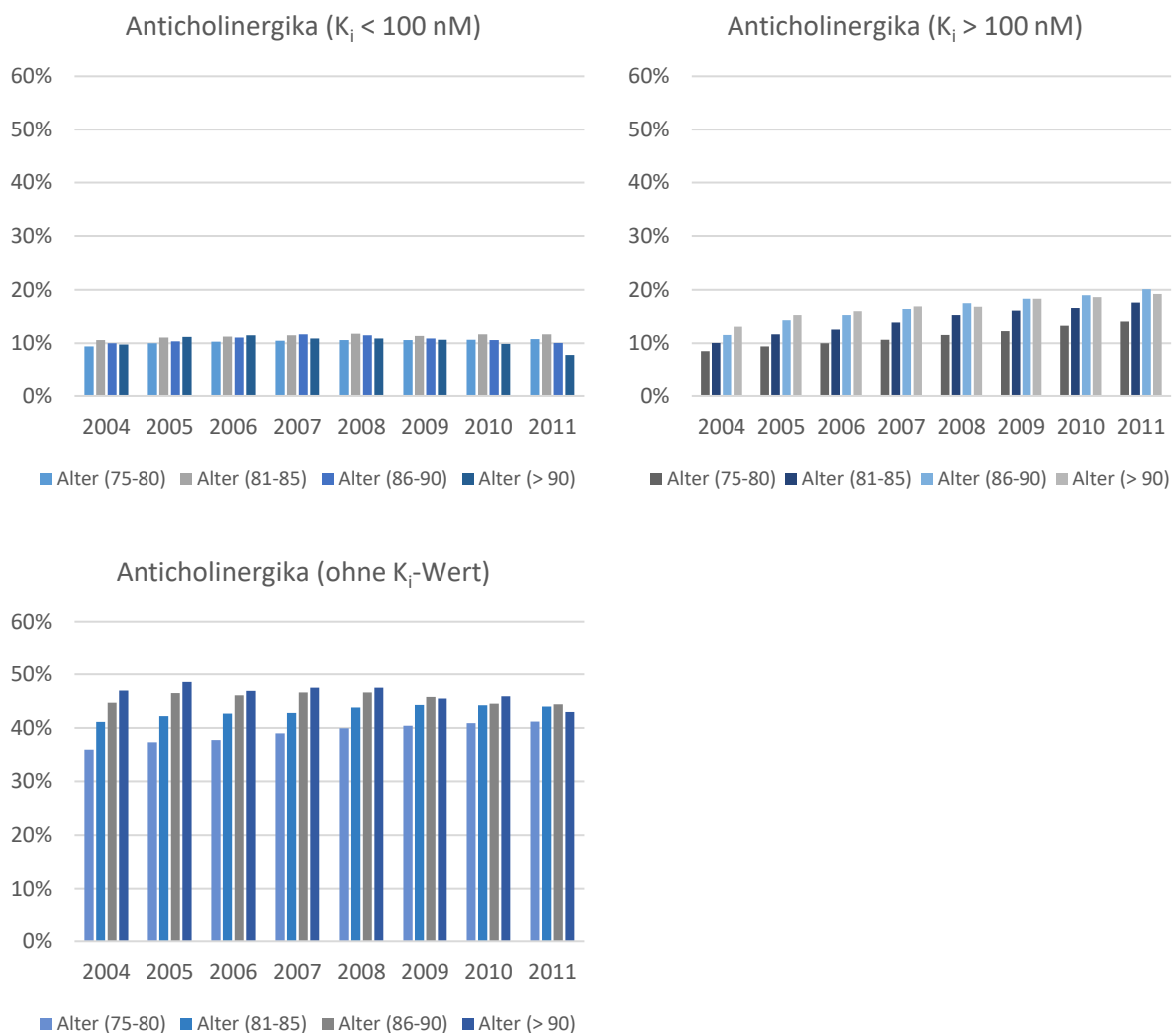
**Abbildung 25:** Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub> Rezeptor stratifiziert nach Geschlecht

## ERGEBNISSE

Die altersgruppenspezifische Auswertung zeigt für die Anticholinergika der Kategorie 2 eine Zunahme der Verordnung je Altersklasse (vgl. Abbildung 26). Während in der Altersklasse der 75- bis 80-Jährigen noch durchschnittlich 11,2% Medikamente dieser Kategorie verordnet werden, steigt die Verordnungsrate bis zur Altersgruppe der über 90-Jährigen auf durchschnittlich 16,8% an.

Anticholinergika der Kategorie 1 ( $K_i < 100$  nM) zeigen hingegen keine Altersspezifität auf: Die Verordnungsrate verteilt sich gleichmäßig über die Alterskategorien.

Anticholinergika ohne  $K_i$ -Wert Information zeigen eine leichte Zunahme innerhalb der Altersklassen von 39,0% (75 – 80 Jahre) auf 46,5% (90+).



**Abbildung 26:** Anticholinergika nach ihrer Affinität zum  $M_1$  Rezeptor stratifiziert nach Altersgruppe

### 5.1.4 Multiple Regressionsanalysen der WIdO-Stichprobe

Im Folgenden werden die Ergebnisse der zeitabhängigen Cox-Regression dargelegt. Einführend wird für jede Medikamentenklasse eine Stichproben-Charakteristik getrennt für demente und nicht-demente Probanden dargestellt. Sie beinhaltet alle Kovariaten, die in die Cox-Regression eingegangen sind.

#### Neuroleptika

Die Stichproben-Charakteristik der multiplen Regressionsanalyse der Neuroleptika zeigt, dass es eindeutige Unterschiede in Exposition und Krankheitslast zwischen dementen und nicht dementen Patienten gibt. In Anlehnung einer Cox-Regression wird die Häufigkeit der Kovariaten vor Diagnosestellung der Demenz über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg angegeben.

Tabelle 6: Charakteristik von Dementen und nicht Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Neuroleptika-Exposition

<b>WIdO-Stichprobe</b>	<b>Analyse aller Demenzfälle (N = 83.604)</b>	
	<b>Demente 23.750 [n(%)]</b>	<b>Nicht Demente 59.854 [n(%)]</b>
<b>Prädiktoren der Demenz</b>		
Neuroleptika (PRISCUS) gelegentlich	402 (1,69)	633 (1,06)
Neuroleptika (PRISCUS) regelmäßig	202 (0,85)	157 (0,26)
Neuroleptika (nicht-PRISCUS) gelegentlich	1.909 (8,04)	3.412 (5,70)
Neuroleptika (nicht-PRISCUS) regelmäßig	1.213 (5,11)	1.273 (2,13)
Polypharmazie	16.151 (68,00)	45.574 (76,14)
Geschlecht	17.869 (75,24)	41.674 (69,63)
Alter	81,92 (5,08)	79,64 (4,28)
Depression	4.972 (20,93)	12.265 (20,49)
Diabetes	8.348 (35,15)	22.534 (37,65)
Schlaganfall	2.954 (12,44)	6.966 (11,64)
Kardiopathie	10.177 (42,85)	29.414 (49,14)

Aus Tabelle 6 geht hervor, dass Demente vor ihrer Diagnose häufiger sowohl mit PRISCUS als auch nicht-PRISCUS Neuroleptika exponiert sind. Zudem nehmen Demenzpatienten häufiger fünf und mehr Medikamente ein (Polypharmazie), sind eher weiblichen Geschlechts und älter als Nicht-Demenzpatienten. Hinzu kommt, dass in der Gruppe der Dementen häufiger ein Schlaganfall diagnostiziert wird.

Ein Diabetes Mellitus sowie eine Kardiopathie werden hingegen öfter in der Gruppe der nicht-Dementen diagnostiziert.

Für die Depression besteht kein Gruppenunterschied.

## ERGEBNISSE

Das Risiko, eine inzidente Demenz zu entwickeln, ist unter einer Neuroleptika-Exposition erhöht (vgl. Tabelle 7). Das Risiko erhöht sich nochmals unter regelmäßiger Einnahme (mit und ohne Lag-Time).

Doch auch eine gelegentliche Einnahme von (PRISCUS) Neuroleptika erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Demenzdiagnose um den Faktor 1,73 ( $p < 0,001$ ) im Vergleich zu niemals Exponierten. Eine Implementierung einer 18-monatigen Lag-Time verringert zwar das Risiko. Dennoch bleibt es signifikant bestehen ( $HR = 1,47$ ;  $p < 0,001$ ).

Eine regelmäßige Neuroleptika-Exposition (PRISCUS) verdoppelt die Wahrscheinlichkeit einer inzidenten Demenz ( $HR = 2,14$ ;  $p < 0,001$ ) verglichen mit niemals Exponierten. Auch die Einführung einer Lag-Time verringert das Risiko nur bedingt ( $HR = 1,83$ ;  $p < 0,001$ ).

Die gelegentliche und regelmäßige Verschreibung von nicht-PRISCUS Neuroleptika ist in beiden Gruppen mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentstehung verbunden. Nach Implementierung der Lag-Time verringern sich die Unterschiede zwischen PRISCUS und nicht-PRISCUS Neuroleptika.

Vergleicht man PRISCUS/nicht-PRISCUS Neuroleptika, so gehen ohne Lag-Time nicht-PRISCUS Neuroleptika mit einem größeren Risiko einer inzidenten Demenz einher. Mit Einführung der Lag-Time verringern sich die Unterschiede zwischen PRISCUS und nicht-PRISCUS Neuroleptika.

Die Polypharmazie hat als einzige Kovariate keinen signifikanten Einfluss auf eine Entwicklung einer inzidenten Demenz. Das weibliche Geschlecht zeigt nur einen schwachen Zusammenhang zu einer Demenzentstehung ( $HR = 1,03$ ;  $p = 0,05$ ). Mit Einführung der Lag-Time ist der Effekt aufgelöst.

Im Übrigen werden die weiteren bekannten Risikofaktoren einer Demenzentstehung bestätigt. Mit und ohne Lag-Time besteht eine signifikante Assoziation zwischen der Entwicklung einer Demenz und dem Alter und ( $HR = 1,10$ ;  $p < 0,001$  /  $HR = 1,10$ ;  $p < 0,001$ ), einer Diagnose einer Depression ( $HR = 1,21$ ;  $p < 0,001$  /  $HR = 1,24$ ;  $p < 0,001$ ), einer Diabetesdiagnose ( $HR = 1,16$ ;  $p < 0,001$  /  $HR = 1,23$ ;  $p < 0,001$ ) und einer Insuldiagnose ( $HR = 1,41$ ;  $p < 0,001$  /  $HR = 1,40$ ;  $p < 0,001$ ).

Die Kardiopathie hat ohne eine zusätzliche Lag-Time einen protektiven Effekt auf die inzidente Demenz ( $HR = 0,97$ ;  $p = 0,012$ ). Nach Implementierung eines zusätzlichen Zwischenintervalls kehrt sich der Effekt um ( $HR = 1,04$ ;  $p = 0,016$ ).

Tabelle 7: Risiko einer inzidenten Demenz unter Neuroleptika-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate)

WIdO-Stichprobe	Ohne Lag-Time (N = 83.604)		Mit Lag-Time (N = 67.341)	
	<i>Hazard Ratio</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Hazard Ratio</i>	<i>p-Wert</i>
Prädiktoren der Demenz				
Neuroleptika (PRISCUS)		< 0,001		< 0,001
gelegentlich	1,734 (1,554 – 1,936)	< 0,001	1,472 (1,205 – 1,800)	< 0,001

## ERGEBNISSE

regelmäßig	<b>2,138 (1,842 – 2,482)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,831 (1,389 – 2,413)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Neuroleptika (nicht-PRISCUS)		<b>&lt; 0,001</b>		<b>&lt; 0,001</b>
gelegentlich	<b>2,090 (1,984 – 2,203)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,434 (1,313 – 1,566)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
regelmäßig	<b>2,373 (2,227 – 2,529)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,759 (1,570 – 1,970)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Polypharmazie	1,016 (0,988 – 1,045)	0,275	1,007 (0,971 – 1,043)	0,721
Geschlecht	1,030 (1,000 – 1,062)	0,051	1,012 (0,975 – 1,051)	0,528
Alter	<b>1,102 (1,100 – 1,105)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,099 (1,096 – 1,103)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Depression	<b>1,207 (1,166 – 1,248)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,243 (1,190 – 1,299)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diabetes	<b>1,160 (1,129 – 1,193)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,229 (1,186 – 1,273)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Schlaganfall	<b>1,407 (1,351 – 1,465)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,398 (1,324 – 1,477)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Kardiopathie	<b>0,966 (0,940 – 0,992)</b>	<b>0,012</b>	<b>1,043 (1,008 – 1,080)</b>	<b>0,016</b>

### Benzodiazepine

Gruppenunterschiede sind innerhalb der dementen und nicht dementen Patienten in der gelegentlichen Exposition mit kurz- und mittellang wirksamen (PRISCUS) BDZ sowie langwirksamen (PRISCUS) BDZ (gelegentlich und regelmäßig) vorhanden.

Die genannten Medikamentengruppen werden bis auf die regelmäßig verordneten langwirksamen (PRISCUS) BDZ häufiger den nicht dementen Patienten verschrieben.

Die übrigen Benzodiazepin-Klassen zeigen hinsichtlich dem Vorhandensein einer Demenz keine Unterschiede in der Verordnung (vgl. Tabelle 8).

In Analogie zu Tabelle 7 ist in der Demenz-Gruppe eine Polypharmazie häufiger vertreten, die Probanden sind häufiger weiblichen Geschlechts, sind älter, haben häufiger einen Insult und seltener kardiale Erkrankungen. Auch eine Diabetesdiagnose wird bei Demenzpatienten seltener gestellt als bei nicht Demenzpatienten.

Tabelle 8: Charakteristik von Dementen und nicht Dementen für die Cox Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Benzodiazepin-Exposition

WidO-Stichprobe	Analyse aller Demenzfälle (N = 83.604)	
	Fälle 23.750 [n(%)]	Kontrollen 59.854 [n(%)]
kurzwirksame BDZ (PRISCUS) gelegentlich	2.404 (10,12)	9.311 (15,56)
kurzwirksame BDZ (PRISCUS) regelmäßig	1.411 (5,94)	3.619 (6,05)
kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS) gelegentlich	4 (0,02)	15 (0,03)
kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS) regelmäßig	2 (0,01)	5 (0,01)
langwirksame BDZ (PRISCUS) gelegentlich	1.513 (6,37)	5.131 (8,57)
langwirksame BDZ (PRISCUS) regelmäßig	784 (3,30)	1.715 (2,87)
langwirksame BDZ (nicht-PRISCUS) gelegentlich	38 (0,16)	135 (0,23)
langwirksame BDZ (nicht-PRISCUS) regelmäßig	21 (0,09)	45 (0,08)
Polypharmazie	16.151 (68,00)	45.574 (76,14)
Geschlecht	17.869 (75,24)	41.674 (69,63)



## ERGEBNISSE

Alter	81,92 (5,08)	79,64 (4,28)
Depression	4.972 (20,93)	12.265 (20,49)
Diabetes	8.348 (35,15)	22.534 (37,65)
Schlaganfall	2.954 (12,44)	6.966 (11,64)
Kardiopathie	10.177 (42,85)	29.414 (49,14)

Der Zusammenhang zwischen der Exposition mit PRISCUS/nicht-PRISCUS Benzodiazepinen und einer inzidenten Demenz ist inkonsistent. Gelegentlich verordnete kurzwirksame (PRISCUS) BDZ haben einen schwachen protektiven Effekt auf eine Demenzentwicklung (HR = 0,95;  $p = 0,036$ ). Nach Einführung einer Lag-Time ist kein Effekt mehr vorhanden.

Kurzwirksame (nicht-PRISCUS) BDZ tragen weder gelegentlich noch regelmäßig verordnet zu einem erhöhten Risiko einer inzidenten Demenz bei. Auch nach Implementierung einer Lag-Time zeigt sich kein zusätzlicher Effekt.

Demgegenüber ist die Wahrscheinlichkeit, eine inzidente Demenz zu entwickeln, nach regelmäßiger Exposition mit langwirksamen (PRISCUS) BDZ erhöht (HR = 1,17;  $p < 0,001$ ). Durch einen Verzögerungseffekt wird das Risiko nochmals erhöht (HR = 1,25;  $p < 0,001$ ).

Langwirksame nicht-PRISCUS-BDZ tragen demgegenüber zu keiner Risikoerhöhung bei. Auch nach Einführung einer Latenzzeit von weiteren 18 Monaten ist kein Effekt vorliegend.

Die Analysen bestätigen die herkömmlichen Risikofaktoren einer Demenz (Alter [HR = 1,11;  $p < 0,001$ ] und Diabetes [HR = 1,15;  $p < 0,001$ ]).

Der stärkste Effekt geht von einem Schlaganfall mit (HR = 1,42,  $p < 0,001$ ) und ohne Lag-Time (HR = 1,46,  $p < 0,001$ ) aus. Auch eine Depression erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Demenzentwicklung um 31% respektive 28,7% nach Einführung einer Lag-Time.

Die Kardiopathie zeigt auch in der BDZ-Analyse einen protektiven Effekt auf die inzidente Demenz (HR = 0,95;  $p < 0,001$ ). Durch die Lag-Time trägt die Kardiopathie zu einer leichten Risikoerhöhung bei (HR = 1,04;  $p = 0,033$ ).

Tabelle 9: Risiko einer inzidenten Demenz unter Benzodiazepin-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate)

WIdO-Stichprobe	Ohne Lag-Time (N = 83.604)		Mit Lag-Time (N = 67.341)	
	Hazard Ratio	p-Wert	Hazard Ratio	p-Wert
Kurz und mittellang wirksame BDZ (PRISCUS)		0,103		0,095
gelegentlich	<b>0,946 (0,898-0,996)</b>	<b>0,036</b>	0,954 (0,892-1,019)	0,162
regelmäßig	1,007 (0,947-1,070)	0,834	1,065 (0,983-1,154)	0,123
Kurz und mittellang wirksame BDZ (nicht-PRISCUS)		0,265		0,723
gelegentlich	2,188 (0,821-5,831)	0,117	0,007 ( <sup>a</sup> )	0,718

## ERGEBNISSE

regelmäßig	1,572 (0,221-11,163)	0,651	2,054 (0,289-14,583)	0,472
Langwirksame BDZ (PRISCUS)		<b>0,001</b>		<b>&lt; 0,001</b>
gelegentlich	1,001 (0,939-1,066)	0,98	0,992 (0,916-1,075)	0,851
regelmäßig	<b>1,172 (1,078-1,275)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,245 (1,117-1,387)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Langwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)		0,786		0,223
gelegentlich	1,084 (0,732-1,604)	0,688	1,102 (0,664-1,828)	0,708
regelmäßig	1,170 (0,679-2,016)	0,571	1,666 (0,922-3,010)	0,091
Polypharmazie	<b>1,068 (1,038-1,099)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	1,020 (0,984-1,058)	0,287
Geschlecht	<b>1,045 (1,014-1,077)</b>	<b>0,004</b>	1,018 (0,980-1,057)	0,368
Alter	<b>1,108 (1,105-1,110)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,100 (1,096-1,104)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Depression	<b>1,310 (1,267-1,355)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,287 (1,232-1,345)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diabetes	<b>1,151 (1,119-1,183)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,228 (1,185-1,272)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Schlaganfall	<b>1,456 (1,399-1,517)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,415 (1,339-1,494)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Kardiopathie	<b>0,947 (0,922-0,973)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,038 (1,003-1,075)</b>	<b>0,033</b>

<sup>a</sup> Fallzahl zu gering

### Antidepressiva

Die Stichproben-Charakteristik der Dementen und Nicht-Dementen zeigt bezüglich der Antidepressiva-Exposition unterteilt nach PRISCUS und nicht-PRISCUS Antidepressiva Unterschiede auf:

So werden PRISCUS- und nicht-PRISCUS-SSRI geringfügig öfter den Dementen regelmäßig verschrieben.

Eine gelegentliche Verordnung von trizyklischen Antidepressiva (PRISCUS) erfolgt häufiger in der Gruppe der Nicht-Dementen, während eine regelmäßige Verschreibung öfter bei Dementen vorliegt. Selbiges trifft auf die nicht-PRISCUS trizyklischen Antidepressiva zu.

In Analogie zu Tabelle 7 ist in der Demenz-Gruppe eine Polypharmazie häufiger vertreten, die Probanden sind häufiger weiblichen Geschlechts, sind älter, haben häufiger einen Insult und seltener kardiale Erkrankungen. Auch eine Diabetesdiagnose wird bei Demenzpatienten seltener gestellt als bei nicht Demenzpatienten.

## ERGEBNISSE

Tabelle 10: Charakteristik von Dementen und nicht Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Antidepressiva-Exposition

WIdO-Stichprobe	Analyse aller Demenzfälle (N = 83.604)	
	Fälle 23.750 [n(%)]	Kontrollen 59.854 [n(%)]
SSRI (PRISCUS) gelegentlich	67 (0,28)	140 (0,23)
SSRI (PRISCUS) regelmäßig	33 (0,14)	54 (0,09)
SSRI (nicht-PRISCUS) gelegentlich	870 (3,66)	2.102 (3,51)
SSRI (nicht-PRISCUS) regelmäßig	469 (1,97)	871 (1,46)
MAO (PRISCUS) gelegentlich	1 (0,00)	5 (0,01)
MAO (PRISCUS) regelmäßig	2 (0,01)	3 (0,01)
MAO (nicht-PRISCUS) gelegentlich	25 (1,11)	39 (0,07)
MAO (nicht-PRISCUS) regelmäßig	20 (0,08)	29 (0,05)
Trizyklisch (PRISCUS) gelegentlich	1.500 (6,32)	4.550 (7,60)
Trizyklisch (PRISCUS) regelmäßig	1.086 (4,57)	2.238 (3,74)
Trizyklisch (nicht-PRISCUS) gelegentlich	562 (2,37)	2.017 (3,37)
Trizyklisch (nicht-PRISCUS) regelmäßig	279 (1,17)	582 (0,97)
Antidepressiva weitere (nicht-PRISCUS) gelegentlich	802 (3,38)	2.483 (4,15)
Antidepressiva weitere (nicht-PRISCUS) regelmäßig	448 (1,89)	1.086 (1,81)
Polypharmazie	16.151 (68,00)	45.574 (76,14)
Geschlecht	17.869 (75,24)	41.674 (69,63)
Alter	81,92 (5,08)	79,64 (4,28)
Depression	4.972 (20,93)	12.265 (20,49)
Diabetes	8.348 (35,15)	22.534 (37,65)
Schlaganfall	2.954 (12,44)	6.966 (11,64)
Kardiopathie	10.177 (42,85)	29.414 (49,14)

Das Risiko einer Demenzentwicklung ist unter einer Antidepressiva-Exposition erhöht. Dies trifft sowohl auf PRISCUS als auch auf nicht-PRISCUS Antidepressiva zu. Die Stärke des Effekts variiert je nach Anwendungsfrequenz und Substanzklasse.

Trizyklische Antidepressiva erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Demenzentwicklung. So haben Patienten, die gelegentlich trizyklische (PRISCUS) Antidepressiva verordnet bekommen, ein 1,15-fach ( $p < 0,001$ ) erhöhtes Risiko eine inzidente Demenz zu bekommen gegenüber niemals Exponierten. Eine regelmäßige Exposition erhöht das Risiko um den Faktor 1,36 ( $p < 0,001$ ). Die Effekte werden durch die Einführung einer Lag-Time verschmälert, bleiben aber bei regelmäßiger Verordnung stabil ( $HR = 1,33$ ;  $p < 0,001$ ).

Ähnliche Ergebnisse liefern auch die trizyklischen (nicht-PRISCUS) Antidepressiva. Eine regelmäßige Verordnung geht mit einem höheren Risiko einher ( $HR = 1,45$ ;  $p < 0,001$ ) als eine gelegentliche Verschreibung ( $HR = 1,15$ ;  $p = 0,007$ ). Auch hier verringert sich der Effekt durch die Lag-Time und ist nur noch innerhalb der Kategorie „regelmäßige Exposition“ stabil ( $HR = 1,37$ ;  $p = 0,001$ ). Insgesamt sind die Ergebnisse für PRISCUS und nicht-PRISCUS auf gleichem Niveau.

## ERGEBNISSE

Die Ergebnisse zu den MOA Antidepressiva (PRISCUS) sind wegen der geringen Anzahlwerte nicht aussagekräftig.

MAO-Antidepressiva, die nicht auf der PRISCUS-Liste stehen und gelegentlich verordnet werden, tragen zu einer Risikoerhöhung bei (HR = 2,07;  $p < 0,001$ ). Eine regelmäßige Verschreibung zeigt hingegen keinen statistisch signifikanten Effekt. Nach Implementierung einer Lag-Time besteht in keiner Verschreibungs-Kategorie ein signifikanter Zusammenhang zu einer Demenzentwicklung.

Sowohl eine gelegentliche als auch eine regelmäßige Einnahme von PRISCUS SSRI erhöhen das Risiko einer inzidenten Demenz. Dabei fällt eine regelmäßige Verschreibung stärker ins Gewicht als eine gelegentliche (HR = 1,46,  $p = 0,01$  vs. HR = 1,63;  $p = 0,02$ ). Beide Effekte sind in den Analysen mit Lag-Time nicht mehr vorliegend.

Das Risiko ist unter nicht-PRISCUS-SSRI in allen Kategorien statistisch signifikant erhöht. Eine regelmäßige Exposition ist mit einem höheren Risiko verbunden als eine gelegentliche Einnahme (HR = 1,58 vs. HR = 1,84;  $p < 0,001$ ). Auch mit Einführung einer Lag-Time ist eine Exposition mit SSRI statistisch signifikant. Eine regelmäßige Einnahme erhöht die Wahrscheinlichkeit eine Demenz zu entwickeln in stärkerem Maße als eine gelegentliche Verordnung (HR = 1,38 vs. HR = 1,57;  $p < 0,001$ ).

Die übrigen Kovariaten zeigen die erwarteten Effekte: Alter, Depression, Diabetes und Schlaganfall gehen sowohl mit als auch ohne Lag-Time mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentwicklung einher. Die Ergebnisse der Kardiopathie sind wie in den vorangegangenen Auswertungen inkonsistent mit und ohne Lag-Time (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Risiko einer inzidenten Demenz unter Antidepressiva-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate)

WIdO-Stichprobe	Ohne Lag-Time (N = 83.604)		Mit Lag-Time (N = 67.338)	
	Hazard-Ratio	p-Wert	Hazard-Ratio	p-Wert
Trizyklische Antidepressiva (PRISCUS)		< 0,001		< 0,001
gelegentlich	1,151 (1,082-1,224)	< 0,001	1,116 (1,029-1,209)	0,008
regelmäßig	1,355 (1,261-1,455)	< 0,001	1,328 (1,206-1,462)	< 0,001
Trizyklische Antidepressiva (nicht PRISCUS)		< 0,001		0,004
gelegentlich	1,151 (1,039-1,274)	0,007	1,020 (0,890-1,169)	0,779
regelmäßig	1,451 (1,265-1,664)	< 0,001	1,370 (1,135-1,653)	0,001
MAO Antidepressiva (PRISCUS)		0,112		0,925
gelegentlich	0,005 (/ <sup>a</sup> )	0,61	0,727 (0,102-5,196)	0,751
regelmäßig	4,208 (/ <sup>a</sup> )	0,042	0,016 (/ <sup>a</sup> )	0,816

## ERGEBNISSE

MAO Antidepressiva (nicht PRISCUS)		<b>0,001</b>		0,233
gelegentlich	<b>2,070 (1,362-3,146)</b>	<b>0,001</b>	1,683 (0,873-3,245)	0,12
regelmäßig	1,407 (0,833-2,377)	0,202	0,704 (0,264-1,878)	0,483
SSRI Antidepressiva (PRISCUS)		<b>0,003</b>		0,129
gelegentlich	<b>1,455 (1,088-1,944)</b>	<b>0,011</b>	1,460 (0,985-2,164)	0,059
regelmäßig	<b>1,625 (1,079-2,447)</b>	<b>0,02</b>	0,721 (0,300-1,733)	0,465
SSRI Antidepressiva (nicht PRISCUS)		<b>&lt; 0,001</b>		<b>&lt; 0,001</b>
gelegentlich	<b>1,577 (1,459-1,705)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,380 (1,234-1,543)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
regelmäßig	<b>1,842 (1,662-2,042)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,568 (1,337-1,839)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Antidepressiva nicht näher definiert (nicht PRISCUS)		<b>&lt; 0,001</b>		<b>0,007</b>
gelegentlich	<b>1,282 (1,180-1,392)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,182 (1,055-1,324)</b>	<b>0,004</b>
regelmäßig	<b>1,334 (1,195-1,488)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	1,125 (0,956-1,322)	0,156
Polypharmazie	1,027 (0,999-1,057)	0,062	1,000 (0,964-1,037)	0,995
Geschlecht	<b>1,035 (1,004-1,066)</b>	<b>0,026</b>	1,012 (0,974-1,051)	0,555
Alter	<b>1,108 (1,106-1,111)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,101 (1,097-1,105)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Depression	<b>1,139 (1,097-1,182)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,181 (1,125-1,239)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diabetes	<b>1,157 (1,126-1,190)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,230 (1,187-1,274)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Schlaganfall	<b>1,429 (1,372-1,488)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,398 (1,324-1,477)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Kardiopathie	<b>0,957 (0,931-0,983)</b>	<b>0,001</b>	<b>1,045 (1,010-1,082)</b>	<b>0,012</b>

<sup>a</sup> Fallzahl zu gering

### PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika

Tabelle 12: Charakteristik von Dementen und nicht Dementen für die Cox Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika

WidO-Stichprobe	Analyse aller Demenzfälle (N = 83.604)	
	Fälle 23.750 [n(%)]	Kontrollen 59.854 [n(%)]
Anticholinergika (PRISCUS) gelegentlich	1.019 (4,29)	3.134 (5,24)
Anticholinergika (PRISCUS) regelmäßig	421 (1,77)	861 (1,44)
Anticholinergika (nicht-PRISCUS) gelegentlich	6.999 (29,47)	23.537 (39,32)
Anticholinergika (nicht-PRISCUS) regelmäßig	8.576 (36,11)	20.363 (34,0)
Polypharmazie	16.151 (68,00)	45.574 (76,14)
Geschlecht	17.869 (75,24)	41.674 (69,63)
Alter	81,92 (5,08)	79,64 (4,28)
Depression	4.972 (20,93)	12.265 (20,49)

## ERGEBNISSE

Diabetes	8.348 (35,15)	22.534 (37,65)
Schlaganfall	2.954 (12,44)	6.966 (11,64)
Kardiopathie	10.177 (42,85)	29.414 (49,14)

Die Stichproben-Charakteristik zeigt Unterschiede bezüglich des Verteilungsverhältnisses der Expositionsvariablen und Kovariaten bei dementen und nicht dementen Patienten (vgl. Tabelle 12).

So liegt in der nicht Demenz-Gruppe der relative Anteil an gelegentlich verordneten (PRISCUS und nicht-PRISCUS) Anticholinergika sowie ein Diabetes Mellitus und eine Kardiopathie-Diagnose höher als in der der Dementen.

Regelmäßig verordnet werden PRISCUS und nicht-PRISCUS Anticholinergika häufiger der Gruppe, die im Laufe des Beobachtungszeitraumes eine Demenz entwickelt.

Die übrigen Kovariaten zeigen gleichartige Verteilungsverhältnisse, wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben.

Tabelle 13: Risiko einer inzidenten Demenz unter PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate)

WldO-Stichprobe	Ohne Lag-Time (N = 83.604)		Mit Lag-Time (N = 67.338)	
Prädiktoren der Demenz	Hazard Ratio	p- Wert	Hazard Ratio	p- Wert
Anticholinergika (PRISCUS)		< 0,001		< 0,001
gelegentlich	<b>1,221 (1,131 - 1,319)</b>	< 0,001	<b>1,232 (1,115 - 1,362)</b>	< 0,001
regelmäßig	<b>1,354 (1,209 - 1,517)</b>	< 0,001	<b>1,297 (1,108 - 1,520)</b>	<b>0,001</b>
Anticholinergika (nicht-PRISCUS)		< 0,001		< 0,001
gelegentlich	<b>1,137 (1,101 - 1,175)</b>	< 0,001	1,018 (0,977 - 1,061)	0,395
regelmäßig	<b>1,426 (1,379 - 1,475)</b>	< 0,001	<b>1,234 (1,181 - 1,290)</b>	< 0,001
Polypharmazie	<b>0,960 (0,932 - 0,990)</b>	<b>0,008</b>	0,971 (0,935 - 1,009)	0,132
Geschlecht	1,030 (1,000 - 1,062)	0,052	1,009 (0,971 - 1,048)	0,644
Alter	<b>1,105 (1,102 - 1,108)</b>	< 0,001	<b>1,099 (1,096 - 1,103)</b>	< 0,001
Depression	<b>1,246 (1,204 - 1,289)</b>	< 0,001	<b>1,259 (1,205 - 1,315)</b>	< 0,001
Diabetes	<b>1,106 (1,076 - 1,138)</b>	< 0,001	<b>1,195 (1,153 - 1,238)</b>	< 0,001
Schlaganfall	<b>1,443 (1,385 - 1,502)</b>	< 0,001	<b>1,407 (1,332 - 1,486)</b>	< 0,001
Kardiopathie	<b>0,955 (0,930 - 0,982)</b>	<b>0,001</b>	<b>1,043 (1,007 - 1,079)</b>	<b>0,017</b>

In Tabelle 13 ist das Risiko einer Demenz unter einer Anticholinergika-Exposition dargestellt. Ein gelegentlicher Konsum von (PRISCUS) Anticholinergika geht mit einem 1,22-fach ( $p < 0,001$ ) erhöhten Risiko einher, während eine regelmäßige Verordnung das Risiko um den Faktor 1,4 erhöht ( $p < 0,001$ ). Das Risiko bleibt auch nach Implementierung einer Lag-Time stabil.

## ERGEBNISSE

Nicht-PRISCUS Anticholinergika erhöhen gelegentlich eingenommen die Wahrscheinlichkeit einer inzidenten Demenz um 14%. Eine regelmäßige Einnahme führt zu einer Risikoerhöhung um 43% im Vergleich zu niemals Exponierten.

Die Analysen bestätigen die üblichen Risikofaktoren einer Demenz, wie Alter (HR = 1,11;  $p < 0,001$ ), Depression (HR = 1,25;  $p < 0,001$ ), Diabetes (HR = 1,11;  $p < 0,001$ ) und Schlaganfall (HR = 1,44;  $p < 0,001$ ). Eine Kardiopathie erhöht erst nach Einführung einer Lag-Time das Risiko einer Demenzentwicklung geringfügig (HR = 1,04;  $p = 0,017$ ).

### **Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor**

Der relative Anteil an Personen, die Level 1 Anticholinergika gelegentlich konsumieren, ist in der Gruppe der Nicht-Dementen höher als in der Gruppe der Dementen. Regelmäßig wird diese Medikamentenklasse jedoch häufiger den Personen verordnet, die im Laufe der Zeit eine Demenz entwickeln.

Anticholinergika aus Level 2 werden hingegen sowohl gelegentlich als auch regelmäßig häufiger der Gruppe der Dementen verschrieben.

Der relative Anteil an gelegentlich verordneten Anticholinergika der Kategorie 3 ist in der Gruppe der Nicht-Dementen wesentlich höher. Regelmäßig verordnet besteht kein nennenswerter Gruppenunterschied.

Die übrigen Kovariaten zeigen gleichartige Verteilungsverhältnisse, wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben.

Tabelle 14: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Anticholinergika

WIdO-Stichprobe	Analyse aller Demenzfälle (N = 83.604)	
	Fälle 23.750 [n(%)]	Kontrollen 59.854 [n(%)]
<b>Level der anticholinergen Aktivität:</b>		
Level 1 (K <sub>i</sub> < 100 nM) Gelegentlich	2.640 (11,12)	7.932 (13,25)
Level 1 (K <sub>i</sub> < 100 nM) Regelmäßig	1.834 (7,72)	3.458 (5,78)
Level 2 (K <sub>i</sub> > 100 nM) Gelegentlich	2.951 (12,43)	8.420 (14,07)
Level 2 (K <sub>i</sub> > 100 nM) Regelmäßig	1.660 (6,99)	3.513 (5,87)
Level 3 (kein K <sub>i</sub> -Wert) Gelegentlich	6.937 (29,21)	24.077 (40,22)
Level 3 (kein K <sub>i</sub> -Wert) Regelmäßig	6.744 (28,39)	16.657 (27,83)
Polypharmazie	16.151 (68,00)	45.574 (76,14)
Geschlecht	17.869 (75,24)	41.674 (69,63)
Alter	81,92 (5,08)	79,64 (4,28)
Depression	4.972 (20,93)	12.265 (20,49)
Diabetes	8.348 (35,15)	22.534 (37,65)
Schlaganfall	2.954 (12,44)	6966 (11,64)
Kardiopathie	10.177 (42,85)	29.414 (49,14)

## ERGEBNISSE

Das Risiko einer Demenzentwicklung ist unter einer Anticholinergika-Exposition erhöht. Die Stärke variiert je nach Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor und je nach Anwendungsfrequenz.

Insgesamt geht eine regelmäßige Einnahme mit einem höheren Risiko einer Demenzentwicklung einher als eine gelegentliche Einnahme, unabhängig von der Stärke der anticholinergen Potenz.

So haben Personen, die gelegentlich Level 1 Anticholinergika einnehmen, ein 1,26-mal höheres Risiko als Personen, die nie diese Medikamente verordnet bekommen. Die regelmäßige Einnahme geht mit einem 1,47-fach erhöhten Risiko einher. Ein zusätzliches Zwischenintervall von 18 Monaten vor Eintritt der Demenz führt zu einer leichten Risikominimierung in beiden Kategorien.

Exponierte mit Anticholinergika mit K<sub>i</sub>-Werten größer als 100 nM (Level 2) haben ein 1,37-fach erhöhtes Risiko, eine inzidente Demenz zu entwickeln, im Gegensatz zu Niemals-Exponierten. Das Risiko erhöht sich auf 54% bei regelmäßiger Verordnung. Nach Implementierung einer Lag-Time verringert sich das Risiko auf 1,10 (gelegentlich) bzw. 1,26 (regelmäßig).

Anticholinergika ohne bekannte K<sub>i</sub>-Wert-Information haben gelegentlich eingenommen eine Risikoerhöhung von 5,9%. Regelmäßig konsumiert erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine Demenz zu entwickeln, auf 26%. Nach Einführung einer Lag-Time erweist sich nur noch die regelmäßige Einnahme als statistisch signifikant (HR: 1,17; p < 0,001).

In Analogie zu den vorangegangenen Analysen werden die üblichen Risikofaktoren einer Demenz wie Alter (HR = 1,11; p < 0,001), Depression (HR = 1,17; p < 0,001), Diabetes (HR = 1,13; p < 0,001) und Schlaganfall (HR = 1,43, p < 0,001) bestätigt. Eine Kardiopathie erhöht erst nach Einführung einer Lag-Time das Risiko einer Demenzentwicklung geringfügig (HR = 1,05; p = 0,017).

Tabelle 15: Risiko einer inzidenten Demenz unter Anticholinergika-Exposition mit und ohne Lag-Time (18 Monate)

Prädiktoren der Demenz	<i>WldO-Stichprobe ohne Lag-Time (N= 83.604)</i>		<i>WldO-Stichprobe mit Lag-Time (N= 67.338)</i>	
	<i>Hazard Ratio</i>	<i>p- Wert</i>	<i>Hazard Ratio</i>	<i>p- Wert</i>
		<b>&lt; 0,001</b>		<b>&lt; 0,001</b>
Anticholinergika Level 1 gelegentlich	<b>1,256 (1,198 - 1,316)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,174 (1,102 - 1,250)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Anticholinergika Level 1 regelmäßig	<b>1,469 (1,390 - 1,553)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,382 (1,279 - 1,494)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Anticholinergika Level 2 gelegentlich	<b>1,368 (1,309 - 1,431)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,103 (1,035 - 1,176)</b>	<b>0,002</b>
Anticholinergika Level 2 regelmäßig	<b>1,541 (1,457 - 1,630)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,259 (1,155 -1,372)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Anticholinergika ohne K <sub>i</sub> gelegentlich	<b>1,059 (1,025 - 1,093)</b>	<b>0,001</b>	0,991 (0,951 - 1,033)	0,668
Level 3 (kein K <sub>i</sub> -Wert) gelegentlich	<b>1,261 (1,218 - 1,306)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,174 (1,121 - 1,229)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Level 3 (kein K <sub>i</sub> -Wert) regelmäßig	<b>0,944 (0,915 - 0,972)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,964 (,928 - 1,001)	0,058
Geschlecht	1,025 (0,994 - 1,056)	0,113	1,006 (,968 - 1,045)	0,759
Alter	<b>1,105 (1,102 - 1,108)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,100 (1,096 - 1,103)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Depression	<b>1,170 (1,130 - 1,212)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,213 (1,159 - 1,269)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diabetes	<b>1,128 (1,096 - 1,160)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,204 (1,162 - 1,248)</b>	<b>&lt; 0,001</b>



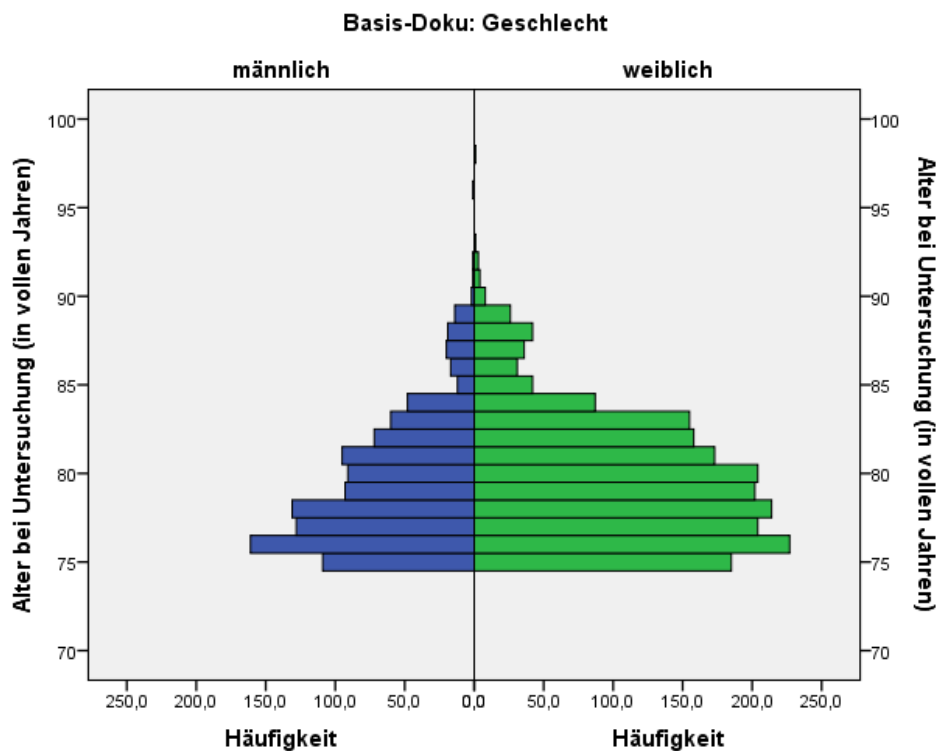
## ERGEBNISSE

Schlaganafall	1,430 (1,374 - 1,490)	< 0,001	1,405 (1,330 - 1,483)	< 0,001
Kardiopathie	0,961 (0,935 - 0,987)	0,004	1,046 (1,010 - 1,082)	0,011

### 5.2 AgeCoDe-Studie

Datenbasis der deskriptiven Analysen sind die Daten der AgeCoDe-Studie BL-FU4. 3078 Probanden haben die Einschlusskriterien erfüllt. Zur Baseline sind 2004 (65,1%) Personen weiblichen Geschlechts und 1074 (34,9%) männlich. Das Durchschnittsalter beträgt 79,7 (SD=3,6) Jahre mit einem Minimum von 75 Jahren und einem Maximum von 98 Jahren.

Im gesamten Studienverlauf sind 645 Personen verstorben, davon waren 355 (17,7%) Frauen und 290 (27%) Männer.

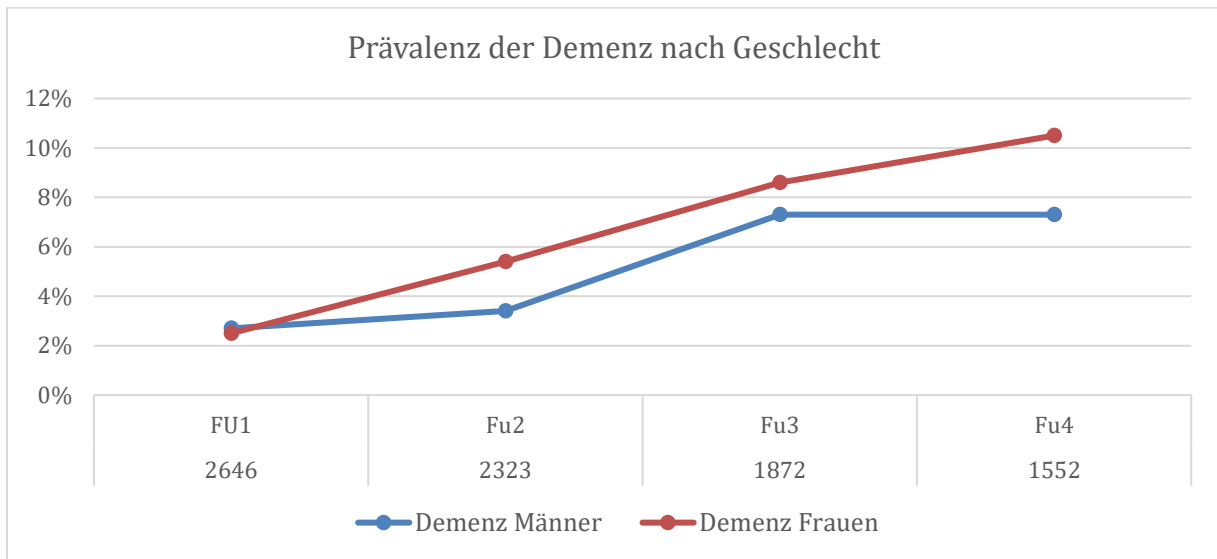


**Abbildung 27:** Geschlechtsspezifische Altersverteilung der AgeCoDe-Kohorte

#### 5.2.1 Deskriptive Auswertung der Demenz

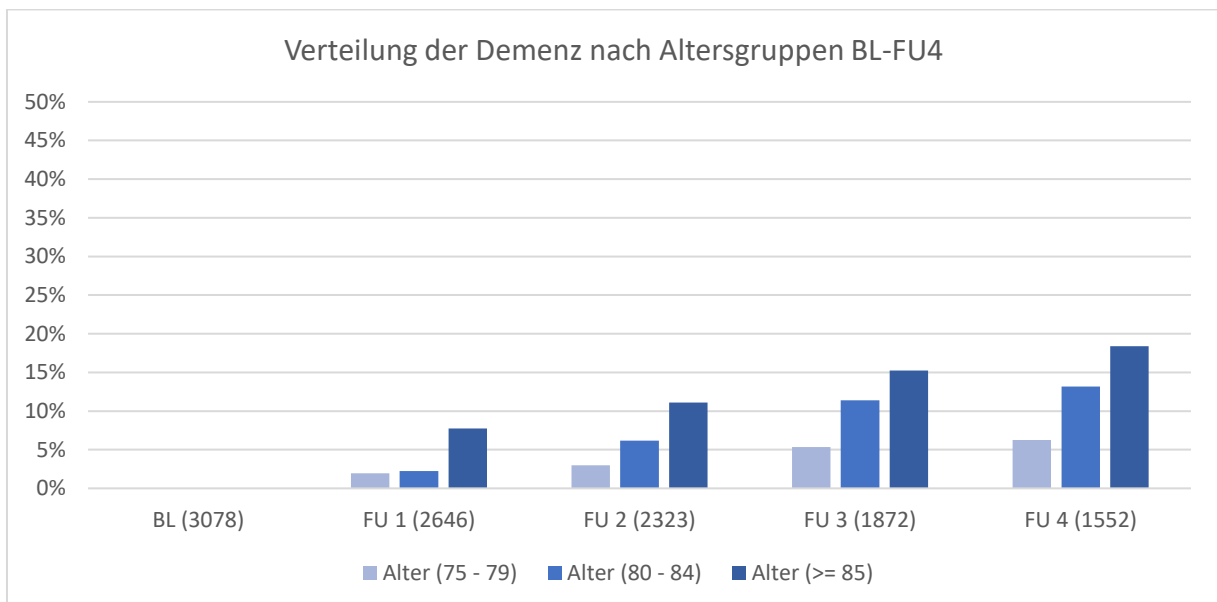
In Abbildung 28 ist die Prävalenzrate der Demenz über den gesamten Studienverlauf stratifiziert nach Geschlecht dargestellt. Obgleich die absolute Anzahl der Personen über den Zeitverlauf abnimmt, nimmt relativ gesehen der Anteil an Dementen bis Follow-Up 4 altersbedingt zu. Die geschlechtsspezifische Analyse zeigt zudem, dass Frauen häufiger an einer Demenz erkranken als Männer. So liegt die durchschnittliche Erkrankungsrate bei Frauen bei 6,8% und bei Männern bei 5,2%.

## ERGEBNISSE



**Abbildung 28:** Prävalenz der Demenz in der AgeCoDe-Studie BL – Fu4 nach Geschlecht

Die altersdifferenzierte Betrachtung macht deutlich, dass die Rate der Demenzerkrankungen mit zunehmendem Alter steigt. So kommt eine Demenzdiagnose in allen Follow-Ups in der Kategorie der 85+-Jährigen am häufigsten vor. Demgegenüber ist in der untersten Altersgruppe auch die niedrigste Prävalenzrate festzustellen (vgl. Abbildung 29). Im Folgenden beziehen sich die Altersangaben immer auf das Eintrittsalter (Alter Baseline).



**Abbildung 29:** Altersgruppenspezifische Prävalenz der Demenz (BL – FU4)

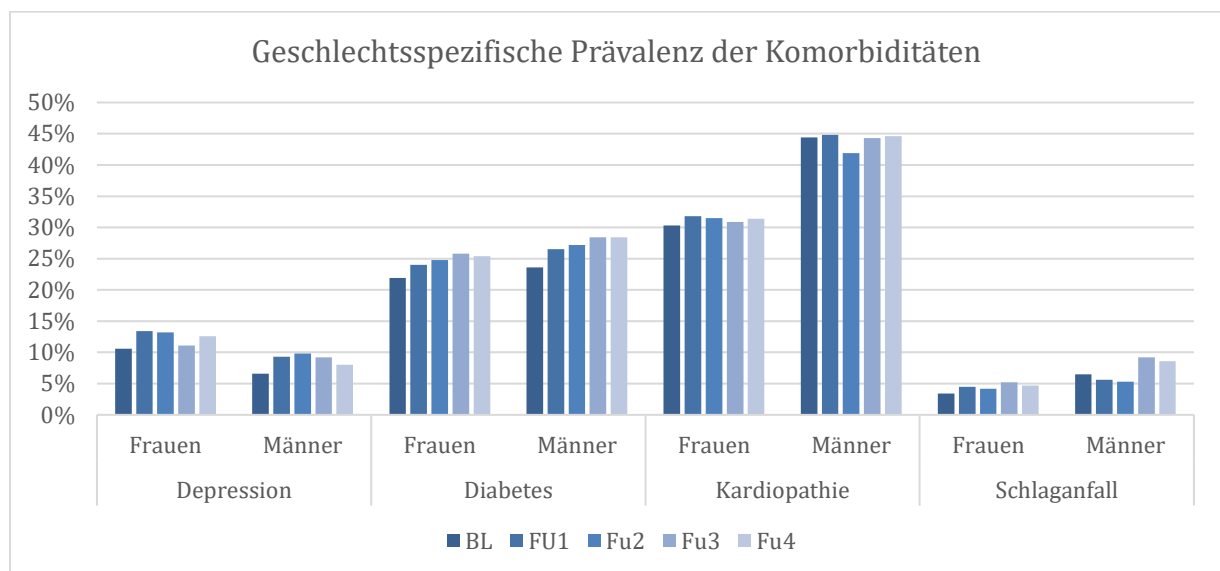
### 5.2.2 Deskriptive Auswertung der Komorbiditäten

Kardiopathie und Diabetes Mellitus sind, bezogen auf die ausgewählten Komorbiditäten, die am häufigsten diagnostizierten Erkrankungen. Beide Diagnosen werden Männern häufiger als Frauen gestellt. Die Verteilungsrate der Kardiopathie erstreckt sich relativ homogen über den Studienverlauf.

Eine Diabetes Mellitus-Diagnose nimmt geringfügig über den Studienverlauf zu. Bei Frauen steigt sie von anfänglich 21,9% auf 24,4% und bei Männern von 23,6% auf 27,2% in Follow-Up 4.

Die Prävalenzrate von Depressionen liegt bei Frauen höher als bei Männern. So liegt die durchschnittliche Rate bei Frauen bei 11,9% und bei Männern bei 8,4%.

Die durchschnittliche Prävalenzrate des Schlaganfalls liegt bei Männern höher als bei Frauen (6,9% vs. 4,2%). Während sich die Verteilung bei Frauen auf gleichbleibendem Niveau hält, nimmt die Rate vor allem in Follow-Up 3 und Follow-Up 4 zu.



**Abbildung 30:** Geschlechtsspezifische Prävalenz der Komorbiditäten (BL – FU4)

Ein altersgruppenspezifischer Zusammenhang ist vor allem innerhalb einer Depression detektierbar. In der höchsten Altersklasse wird eine Depression am häufigsten diagnostiziert. Während eine Kardiopathie eindeutig bis FU2 mit steigendem Alter zunimmt, ist ab FU3 ein rückläufiger Trend innerhalb der Altersgruppen sichtbar. Gleichwohl ist durchschnittlich betrachtet über den Zeitverlauf gesehen die höchste Prävalenzrate innerhalb der höchsten Altersgruppe.

Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Diagnose eines Schlaganfalls. Durchschnittlich gesehen wird ein Insult bei den ältesten Probanden am häufigsten diagnostiziert. Diabetes Mellitus wird hingegen am häufigsten innerhalb der Altersgruppe der 75 – 79-jährigen festgestellt.

## ERGEBNISSE

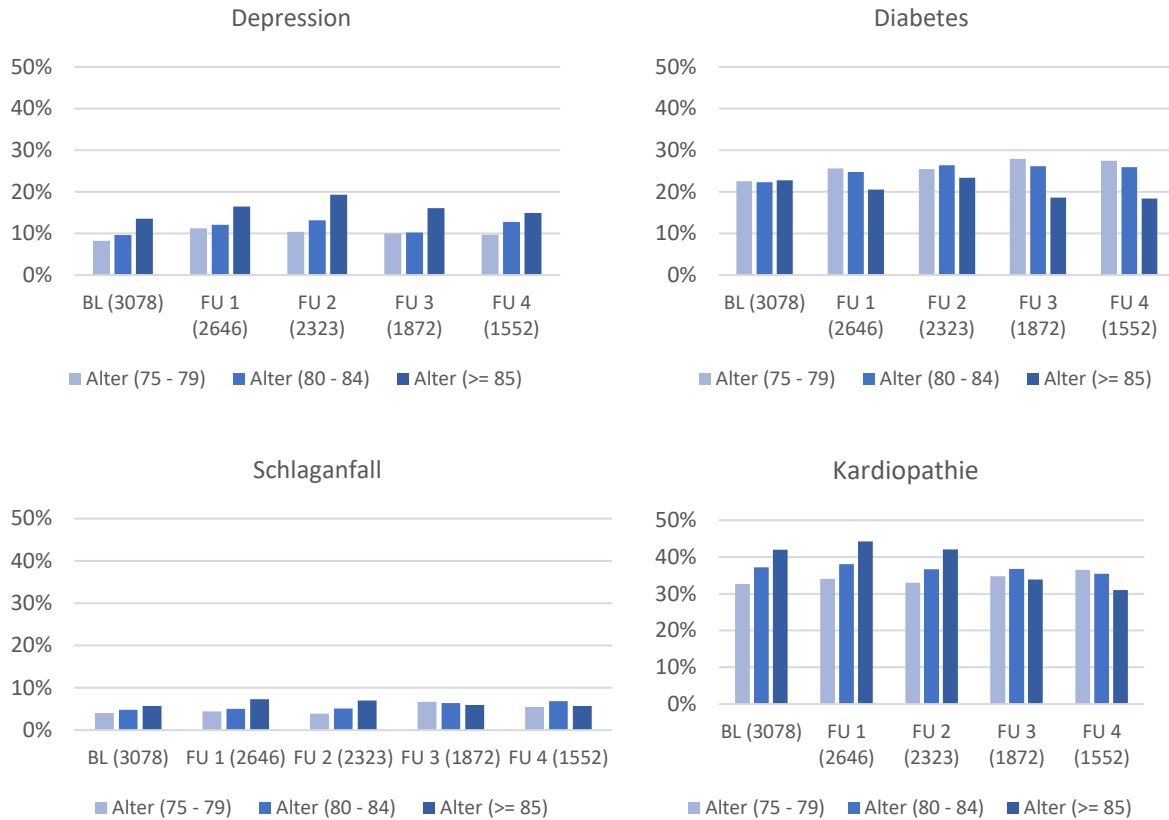


Abbildung 31: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Komorbiditäten

### 5.2.3 Deskriptive Auswertung der PRISCUS- und der nicht-PRISCUS Medikamente

#### Benzodiazepine

Aus Abbildung 32 geht die Prävalenz der verordneten Benzodiazepinen hervor.

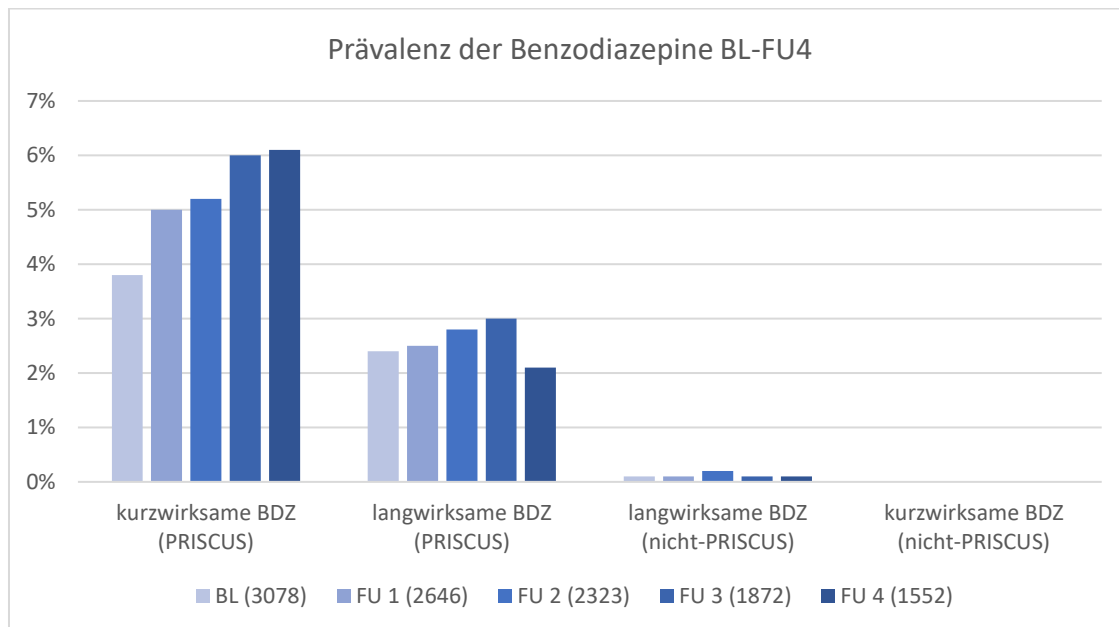


Abbildung 32: Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS-BDZ

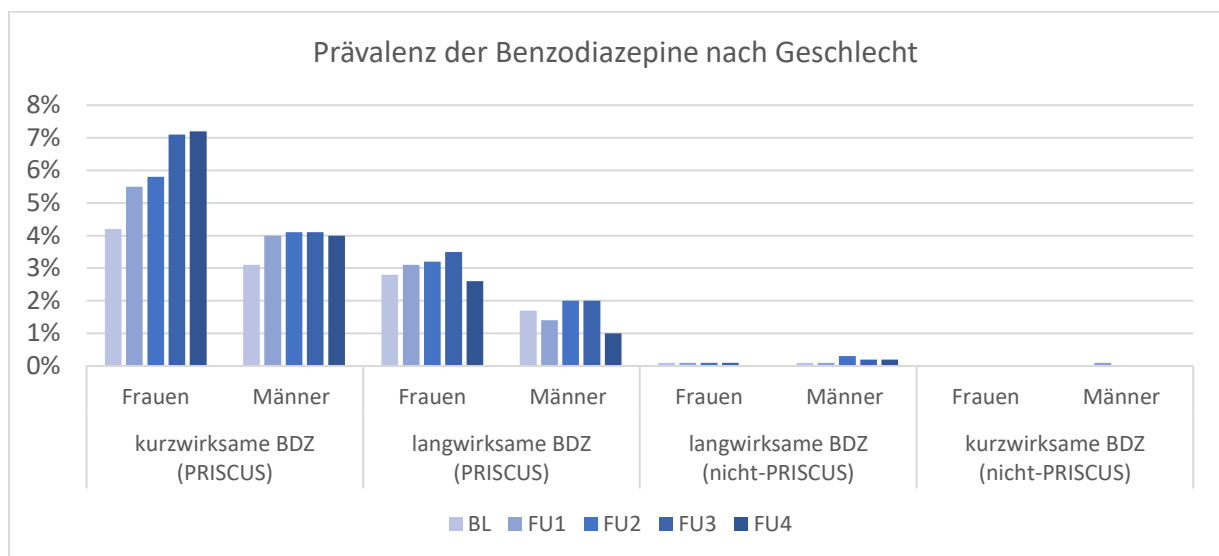
## ERGEBNISSE

Es wird ersichtlich, dass die kurzwirksamen Benzodiazepine der PRISCUS Liste mit durchschnittlich 5,2% am häufigsten verordnet werden. Lang wirksame PRISCUS Benzodiazepine haben über den Zeitverlauf eine durchschnittliche Verordnungsrate von 2,6%. Hingegen werden nicht-PRISCUS kurz- und langwirksame Benzodiazepine in der AgeCoDe-Kohorte kaum verschrieben.

Die geschlechtsspezifische Betrachtung der Prävalenz zeigt auf, dass Frauen durchschnittlich mehr Benzodiazepine verordnet werden als Männern (vgl. Abbildung 33).

Bei den kurzwirksamen PRISCUS-BDZ nimmt die Verordnungsrate bei Frauen über den Studienverlauf deutlich zu, nämlich von 4,2% auf 7,2%. Bei Männern ist ein leichter Anstieg von 3,1% auf 4,0% zu verzeichnen.

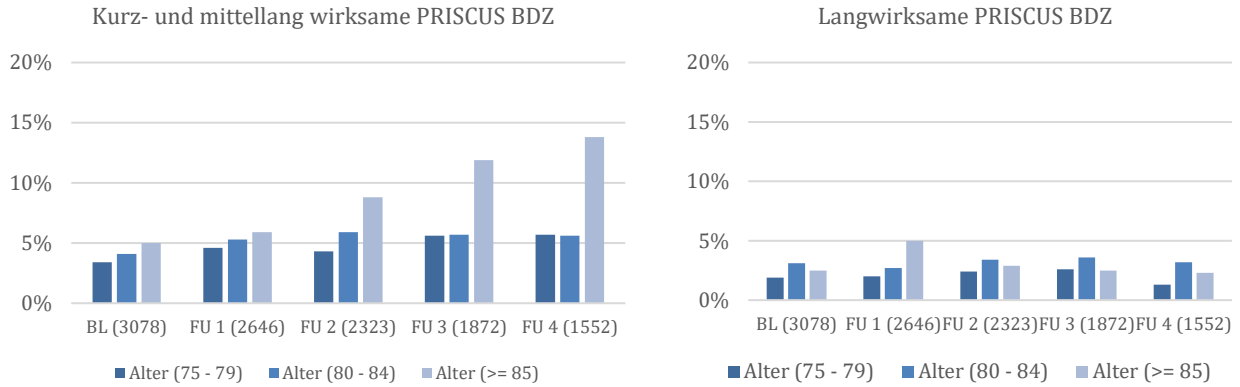
Die durchschnittliche Prävalenz der langwirksamen PRISCUS-BDZ liegt bei Frauen bei 3,0% und bei Männern bei durchschnittlich 1,6%. Langwirksame Nicht-PRISCUS-BDZ werden hingegen sowohl Männern als auch Frauen äußerst selten verordnet.



**Abbildung 33:** Geschlechtsspezifische Prävalenz der Benzodiazepine

Die Verordnung von BDZ unterscheidet sich je nach Altersgruppe der betrachteten Personen. Mit Ausnahme der langwirksamen nicht-PRISCUS BDZ sind bei den älteren Patienten die höheren Prävalenzen des Medikamentenkonsums vorzufinden. Mit Blick auf die kurzwirksamen PRISCUS-BDZ lässt sich dies am deutlichsten erkennen (vgl. Abbildung 34). Im Vergleich zu den 75- bis 79-Jährigen, die über den Studienverlauf durchschnittlich 4,7% kurzwirksame (PRISCUS) BDZ verordnet bekommen haben, wurden den über 85-Jährigen durchschnittlich 9,1% diese BDZ verschrieben. Bei den langwirksamen PRISCUS-BDZ ist lediglich ein Anstieg von durchschnittlich 2,0% (75 – 79 Jahre) auf 3,0% (> 85 Jahre) zu vermerken.

## ERGEBNISSE



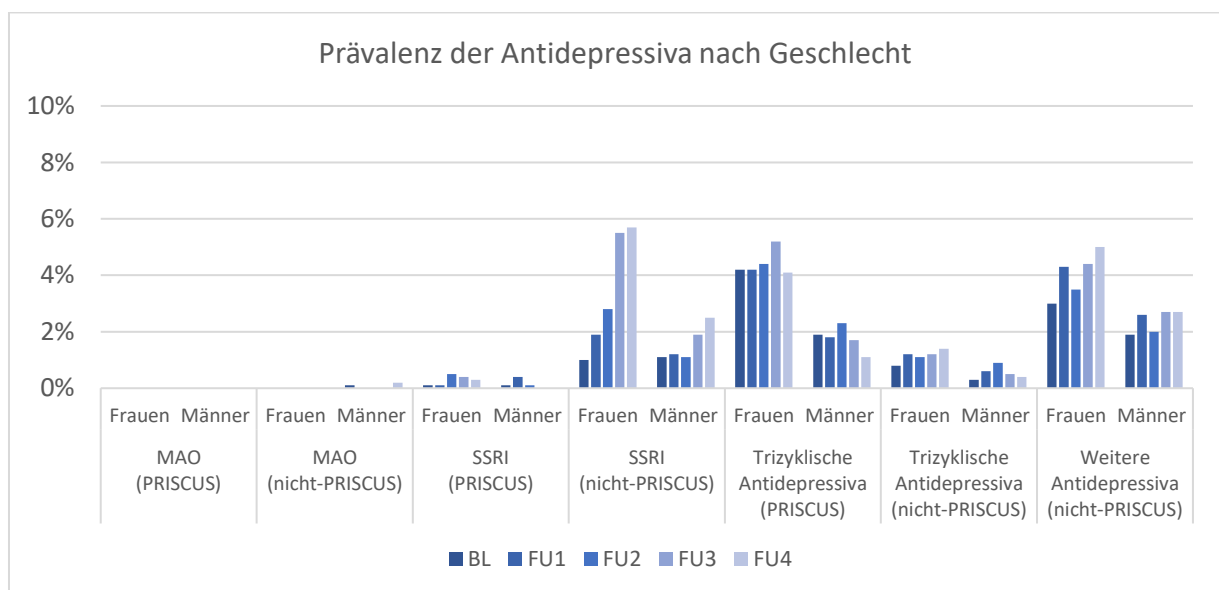
**Abbildung 34:** Altersgruppenspezifische Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS-BDZ

### Antidepressiva

Die Prävalenz der Antidepressiva ist stark geschlechtsabhängig und variiert zwischen den jeweiligen Substanzklassen (vgl. Abbildung 35).

So nehmen Frauen häufiger SSRI (nicht-PRISCUS), trizyklische (PRISCUS und nicht-PRISCUS) Antidepressiva sowie weitere Antidepressiva. Die durchschnittliche Verordnung von PRISCUS-SSRI über den Studienverlauf ist relativ homogen auf Männer und Frauen verteilt. Eine Zunahme der Prävalenz, von Baseline bis Follow-Up 4, ist vor allen Dingen innerhalb der Gruppe der nicht-PRISCUS-SSRI zu erkennen. So steigt die Rate bei Frauen kontinuierlich von 1,0% auf 5,7% und bei Männern von 1,1% auf 2,5%.

Ein eindeutiger altersgruppenspezifischer Zusammenhang ist innerhalb der Antidepressiva-Prävalenz nicht gegeben (vgl. Tabelle 52 ff.; Anhang).



**Abbildung 35:** Geschlechtsspezifische Prävalenz der Antidepressiva über den Studienverlauf

## ERGEBNISSE

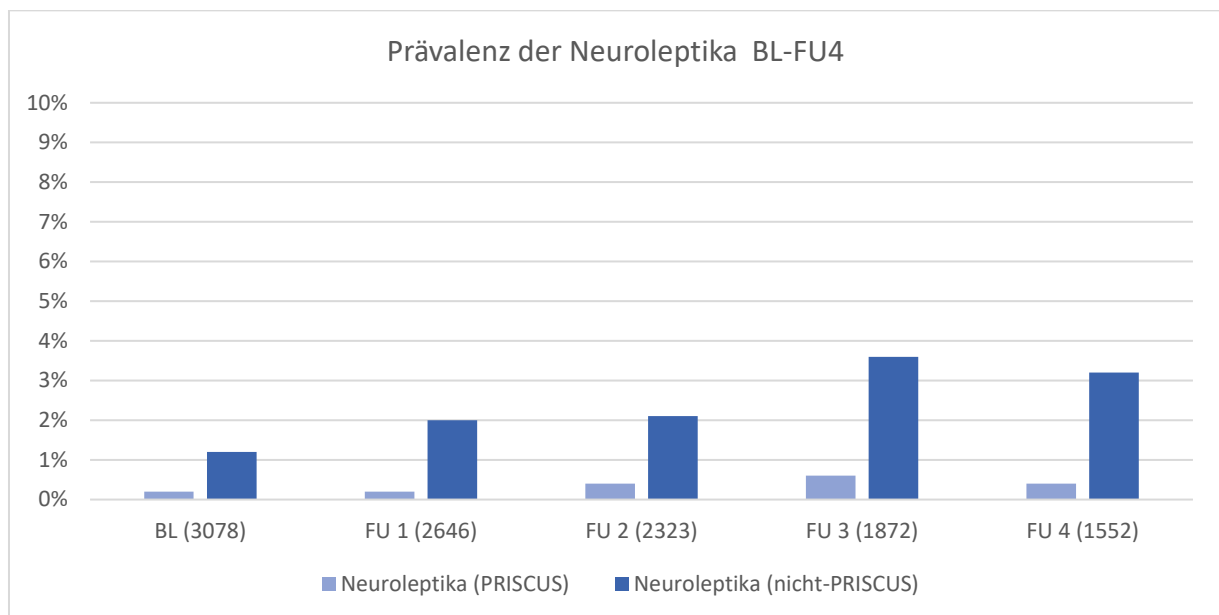
### Neuroleptika

Die relative Verordnungshäufigkeit von PRISCUS Neuroleptika liegt zwischen 0,2% und 0,6%. Absolut betrachtet ist dies eine Größenordnung von fünf bis elf Probanden. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl wird auf eine geschlechts- und altersgruppenspezifische Darstellung verzichtet.

Nicht-PRISCUS Neuroleptika werden hingegen häufiger verordnet. Hier liegt die Prävalenz der Verordnungen zwischen 1,2% und 3,6%.

Die Verteilung zwischen Männern und Frauen bewegt sich auf annähernd gleichem Niveau (vgl. Tabelle 54, Anhang).

Mit Ausnahme der Baseline besteht ein Zusammenhang zwischen einer Neuroleptika-Verordnung (nicht-PRISCUS) und dem Alter. So ist ab Follow-Up 1 die Verordnungsrate bei den 85+- Jährigen am höchsten (vgl. Tabelle 55, Anhang).

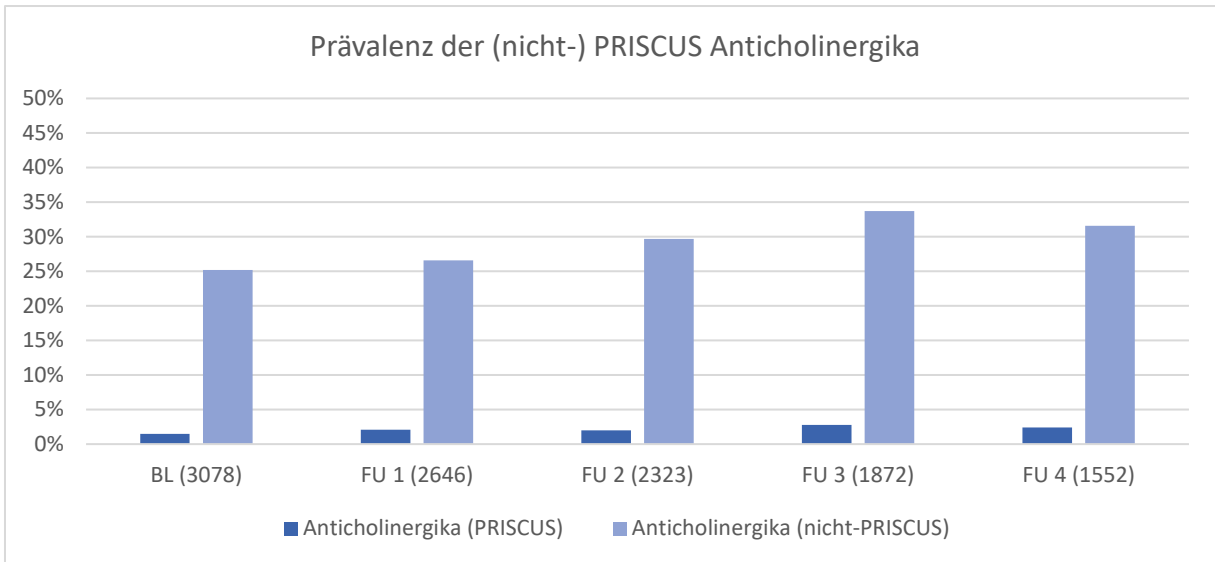


**Abbildung 36:** Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Neuroleptika

### PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika

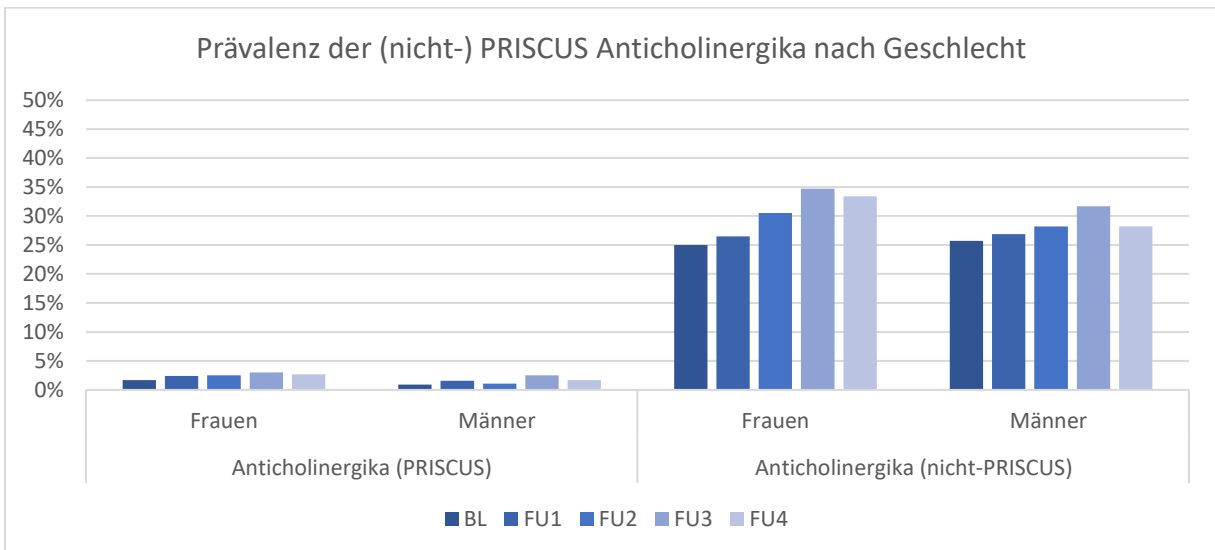
In Abbildung 37 ist die ein-Jahres-Prävalenz der PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika dargestellt. Der direkte Vergleich zeigt, dass die Verordnungsrate der PRISCUS Anticholinergika über den Zeitverlauf mit durchschnittlich 2,2% deutlich unter der durchschnittlichen Verordnungsrate der nicht-PRISCUS Anticholinergika liegt (29,4%).

## ERGEBNISSE



**Abbildung 37:** Prävalenz der PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika

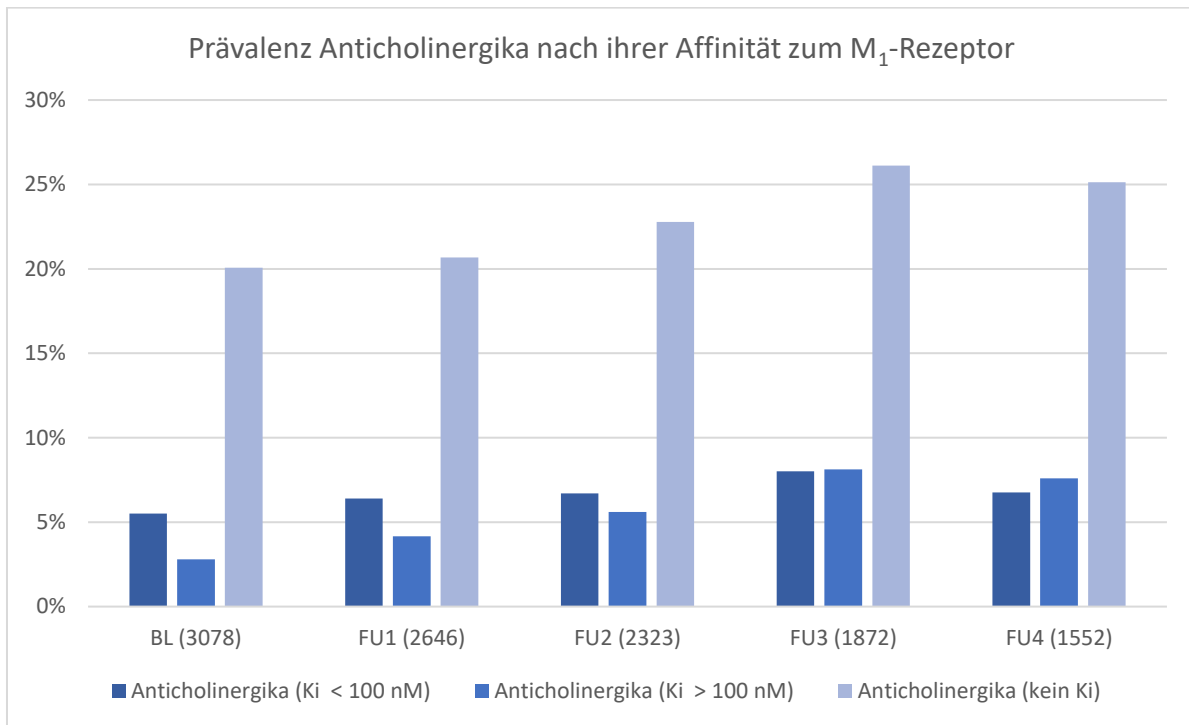
Zudem ist bei beiden Medikamentengruppen ein geringfügiger geschlechtsspezifischer Zusammenhang vorhanden. So werden Frauen PRISCUS Anticholinergika durchschnittlich um 0,9% Prozentpunkte häufiger verordnet. Nicht-PRISCUS Anticholinergika werden von den Studienteilnehmerinnen um 1,9% Prozentpunkte häufiger eingenommen (vgl. Abbildung 38). Die altersspezifische Betrachtung zeigt keine Auffälligkeiten (vgl. Tabelle 58 Anhang).



**Abbildung 38:** Geschlechtsspezifische Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika



**Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor**



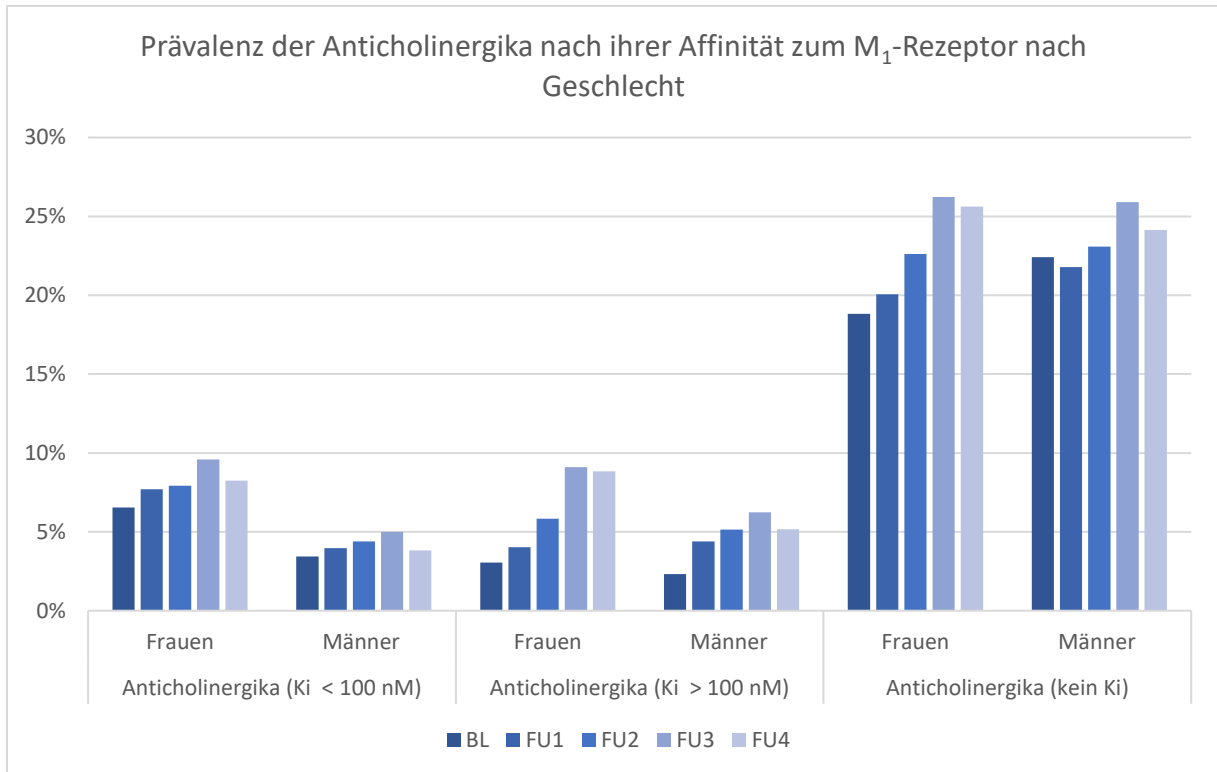
**Abbildung 39:** Prävalenz der Anticholinergika nach M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität

Aus Abbildung 39 geht hervor, dass Anticholinergika ohne detektierbare K<sub>i</sub>-Werte für den M<sub>1</sub>-Rezeptor im Vergleich zu den anderen Gruppen am häufigsten verordnet werden.

Die geschlechtsspezifische Betrachtung zeigt (Abbildung 40), dass die durchschnittliche Verordnungsrate für Anticholinergika mit K<sub>i</sub>-Werten kleiner und größer 100 nM für Frauen höher liegt als für Männer. Lediglich Anticholinergika ohne auffindbare K<sub>i</sub>-Werte am M<sub>1</sub>-Rezeptor werden Männern etwas häufiger verschrieben.

Die Verteilung erstreckt sich für Anticholinergika (K<sub>i</sub> < 100 nM; K<sub>i</sub> > 100 nM) für beide Geschlechter identisch über den Studienverlauf: bis FU3 ist für Männer und Frauen eine Zunahme in der Verordnungsprävalenz detektierbar. Ab FU4 sinkt die Prävalenz geringfügig. Diese Verteilungscharakteristik ist auch bei den Anticholinergika (ohne K<sub>i</sub>-Information) bei den weiblichen Probanden zu beobachten. Bei Männern zeigt sich hingegen ein inhomogenes Verteilungsbild.

## ERGEBNISSE



**Abbildung 40:** Geschlechtsspezifische Prävalenz der Anticholinergika klassifiziert nach ihrer anticholinergen Aktivität

Eine altersgruppenspezifische Zunahme ist innerhalb der Anticholinergika (Level 1) nicht vorhanden. Für Level 2 Anticholinergika zeigt sich ab FU3 ein leichter altersspezifischer Anstieg. Für Anticholinergika ohne K<sub>i</sub>-Wert Information ist eine leichte altersspezifische Zunahme bis einschließlich FU3 sichtbar (vgl. Tabelle 61 Anhang).

## ERGEBNISSE

### 5.2.4 Multiple Regressionsanalysen der AgeCoDe-Daten

#### Neuroleptika

Tabelle 16: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Neuroleptika-Exposition

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	Fälle 414 [n(%)]	Kontrollen 2.664 [n(%)]
Neuroleptika (PRISCUS)	2 (0,48)	10 (0,38)
Neuroleptika (nicht-PRISCUS)	13 (3,14)	56 (2,10)
Polypharmazie	255 (61,59)	1.795 (67,38)
Geschlecht (weiblich)	280 (67,63)	1.723 (64,68)
Alter	80,90 (3,71)	79,47 (3,50)
ApoE Status	127 (30,68)	513 (19,26)
Bildungsgruppen nach Casmin		
Niedrig	271 (65,46)	1.634 (61,34)
Mittel	104 (25,12)	735 (27,59)
hoch	39 (9,42)	295 (11,07)
Depression	99 (23,91)	428 (16,07)
Diabetes	120 (28,99)	822 (30,86)
Schlaganfall	43 (10,39)	211 (7,92)
Kardiopathie	174 (42,03)	1.244 (46,70)

Die Stichprobencharakteristik für die Dementen und Nicht-Dementen zeigt Unterschiede in der Verteilung der Komorbiditäten und soziodemografischen Faktoren auf. Demente sind in der Analyse älter und häufiger Träger des ApoE4-Allels. Zusätzlich wird in der Gruppe der Dementen häufiger eine Depression diagnostiziert.

Die Exposition mit PRISCUS Neuroleptika ist in beiden Gruppen gering. Nicht-PRISCUS Neuroleptika werden relativ gesehen öfter von Personen eingenommen, die im Studienverlauf eine Demenz entwickeln.

Tabelle 17: Risiko einer inzidenten Demenz unter Neuroleptika-Exposition

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3 078)	
	HR (95% KI)	p- Wert
Neuroleptika (PRISCUS)	1,599 (0,396 – 6,453)	0,509
Neuroleptika (nicht-PRISCUS)	<b>1,770 (1,012 – 3,094)</b>	<b>0,045</b>
Polypharmazie	1,165 (0,941 – 1,443)	0,160
Geschlecht <sup>b</sup>	0,985 (0,794 – 1,222)	0,889
Alter	<b>1,121 (1,094 – 1,149)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ApoE Status	<b>1,859 (1,507 – 2,293)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Bildungsgruppen nach Casmin <sup>c</sup>		
Mittel	0,799 (0,637 – 1,003)	0,054

## ERGEBNISSE

hoch	0,775 (0,548 – 1,097)	0,151
Diabetes	<b>1,312 (1,057 – 1,628)</b>	<b>0,014</b>
Depression	<b>2,266 (1,790 – 2,869)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Schlaganfall	<b>1,854 (1,328 – 2,588)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Kardiopathie	1,140 (0,929 – 1,399)	0,208

<sup>b</sup> Referenz: Frauen

<sup>c</sup> Referenz: niedriger Bildungsstatus

Die Ergebnisse der Cox-Regression zeigen für eine nicht-PRISCUS Neuroleptika Exposition eine Risikoerhöhung für eine inzidente Demenz von 1,77 ( $p = 0,045$ ).

Das Alter stellt hypothesenbasiert ebenfalls einen Risikofaktor für eine Demenz dar (HR = 1,12;  $p < 0,001$ ). Träger eines ApoE-4 Allels haben im Vergleich zu Nicht-Trägern ein 1,86-fach erhöhtes Risiko eine Demenz zu entwickeln ( $p < 0,001$ ). Auch ein Diabetes Mellitus erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Demenzdiagnose (HR = 1,31;  $p = 0,014$ ).

Die stärkste Assoziation ist zwischen einer Depression und Demenz gegeben. So ist das Risiko einer inzidenten Demenz unter einer Depression verdoppelt (HR = 2,27;  $p < 0,001$ ). Doch auch ein Schlaganfall erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Demenzdiagnose erheblich (HR = 1,85;  $p < 0,001$ ).

### Benzodiazepine

Tabelle 18: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für BDZ- Exposition

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	Fälle 414 [n(%)]	Kontrollen 2.664 [n(%)]
kurzwirksame BDZ (PRISCUS)	26 (6,28)	187 (7,02)
kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)	-	-
langwirksame BDZ (PRISCUS)	15 (3,62)	113 (4,24)
langwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)	2 (0,48)	416 (15,62)
Polypharmazie	255 (61,59)	1.795 (67,38)
Geschlecht (weiblich)	280 (67,63)	1.723 (64,68)
Alter	80,90 (3,71)	79,47 (3,50)
ApoE Status	127 (30,68)	513 (19,26)
Bildungsgruppen nach Casmin		
Niedrig	271 (65,46)	1.634 (61,34)
Mittel	104 (25,12)	735 (27,59)
hoch	39 (9,42)	295 (11,07)
Depression	99 (23,91)	428 (16,07)
Diabetes	120 (28,99)	822 (30,86)
Schlaganfall	43 (10,39)	211 (7,92)
Kardiopathie	174 (42,03)	1.244 (46,70)

## ERGEBNISSE

Tabelle 18 gibt die Verteilungsverhältnisse der Expositionsvariablen sowie der Kovariaten zwischen dementen und nicht dementen Probanden des AgeCoDe-Datensatzes wieder. Gruppenunterschiede bezüglich der BDZ-Exposition sind kaum (langwirksame nicht-PRISCUS-BDZ) bis gar nicht vorhanden.

Demente Probanden sind älter und häufiger Träger des ApoE4-Allels. Zusätzlich wird in der Gruppe der Dementen häufiger eine Depression diagnostiziert.

Tabelle 19: Risiko einer inzidenten Demenz unter BDZ- Exposition

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	HR (95% KI)	p-Wert
kurzwirksame BDZ (PRISCUS)	1,008 (0,658 - 1,543)	0,972
kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)	/ <sup>a</sup>	/
langwirksame BDZ (PRISCUS)	0,832 (0,455 - 1,522)	0,551
langwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)	3,489 (0,488 - 24,937)	0,213
Polypharmazie	1,183 (0,954 - 1,466)	0,127
Geschlecht <sup>b</sup>	0,982 (0,792 - 1,218)	0,869
Alter	<b>1,121 (1,094 - 1,150)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ApoE Status	<b>1,851 (1,500 - 2,284)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Bildungsgruppen nach Casmin <sup>c</sup>		0,084
Mittel	0,799 (0,636 - 1,003)	0,053
hoch	0,774 (0,547 - 1,096)	0,149
Depression	<b>2,330 (1,842 - 2,947)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diabetes	<b>1,304 (1,051 - 1,619)</b>	<b>0,016</b>
Schlaganfall	<b>1,875 (1,344 - 2,616)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Kardiopathie	1,137 (0,927 - 1,395)	0,217

<sup>a</sup> Fallzahl zu gering  
<sup>b</sup> Referenz: Frauen  
<sup>c</sup> Referenz: niedriger Bildungsstatus

PRISCUS und nicht-PRISCUS Benzodiazepine sind in dem AgeCoDe-Datensatz nicht mit einem Demenzrisiko assoziiert (vgl. Tabelle 19).

Die Cox-Regression bestätigt die herkömmlichen Risikofaktoren einer Demenz (Alter [HR = 1,12; p < 0,001], ApoE Status [HR = 1,85; p < 0,001]), Depression [HR = 2,33; p < 0,001], Diabetes [HR = 1,30; p = 0,016] und Schlaganfall [HR = 1,88; p < 0,001]).

### Antidepressiva

Die absolute Anzahl an verordneten Antidepressiva ist innerhalb beider Gruppen in dem AgeCoDe-Datensatz sehr gering. Dies trifft vor allen Dingen auf (PRISCUS) SSRI, (nicht-PRISCUS) MAO und trizyklische (nicht-PRISCUS) Antidepressiva zu. Aussagen zu Gruppenunterschieden sind vor diesem Hintergrund nicht machbar.

Die Verteilungsverhältnisse der übrigen Kovariaten gehen aus Tabelle 21 hervor:

## ERGEBNISSE

Tabelle 20: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Antidepressiva-Exposition

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	Fälle 414 [n(%)]	Kontrollen 2.664 [n(%)]
SSRI (PRISCUS)	1 (0,24)	8 (0,30)
SSRI (nicht-PRISCUS)	15 (3,62)	71 (2,67)
MAO (PRISCUS)	-	-
MAO (nicht-PRISCUS)	1 (0,24)	1 (0,04)
Trizyklisch (PRISCUS)	28 (6,76)	122 (4,58)
Trizyklisch (nicht-PRISCUS)	3 (0,72)	33 (1,24)
Antidepressiva weitere (nicht-PRISCUS)	24 (5,80)	130 (4,89)
Polypharmazie	255 (61,59)	1.795 (67,38)
Geschlecht (weiblich)	280 (67,63)	1.723 (64,68)
Alter	80,90 (3,71)	79,47 (3,50)
ApoE Status	127 (30,68)	513 (19,26)
Bildungsgruppen nach Casmin		
Niedrig	271 (65,46)	1.634 (61,34)
Mittel	104 (25,12)	735 (27,59)
hoch	39 (9,42)	295 (11,07)
Depression	99 (23,91)	428 (16,07)
Diabetes	120 (28,99)	822 (30,86)
Schlaganfall	43 (10,39)	211 (7,92)
Kardiopathie	174 (42,03)	1.244 (46,70)

Das Risiko, das von einer Antidepressiva-Exposition ausgeht, ist in Tabelle 22 dargestellt.

Die Substanzklasse der SSRI (PRISCUS und nicht-PRISCUS) zeigt in der Cox-Regression keinen signifikanten Effekt.

Trizyklische (PRISCUS) Antidepressiva erhöhen das Risiko, an einer Demenz zu erkranken um den Faktor 1,62 ( $p = 0,022$ ).

Sowohl für PRISCUS und nicht-PRISCUS MAO-Hemmer ist die Fallzahl für eine Cox-Regression zu gering.

Die herkömmlichen Risikofaktoren einer Demenz (Alter [HR = 1,12;  $p < 0,001$ ], ApoE Status [HR = 1,86;  $p < 0,001$ ]), Depression [HR = 2,20;  $p < 0,001$ ], Diabetes [HR = 1,33;  $p = 0,016$ ] und Schlaganfall [HR = 1,87;  $p < 0,001$ ], werden in der Cox Regression bestätigt.

Tabelle 21: Risiko einer inzidenten Demenz unter Antidepressiva-Exposition

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	HR (95% KI)	p- Wert
SSRI (PRISCUS)	1,847 (0,456 - 7,479)	0,390
SSRI (nicht-PRISCUS)	1,606 (0,959 - 2,689)	0,072
Trizyklische Antidepressiva (PRISCUS)	<b>1,615 (1,071 - 2,434)</b>	<b>0,022</b>

## ERGEBNISSE

Trizyklische Antidepressiva (nicht-PRISCUS)	0,986 (0,366 - 2,652)	0,977
MAO (PRISCUS)	/ <sup>a</sup>	/
MAO (nicht-PRISCUS)	/ <sup>a</sup>	/
Antidepressiva weitere	1,318 (0,816 - 2,128)	0,260
Polypharmazie	1,120 (0,903 - 1,389)	0,304
Geschlecht <sup>b</sup>	1,008 (0,811 - 1,251)	0,946
Alter	<b>1,124 (1,096 - 1,152)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ApoE Status	<b>1,856 (1,504 - 2,290)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Bildungsgruppen nach Casmin <sup>c</sup>		0,113
Mittel	0,809 (0,645 - 1,016)	0,069
hoch	0,787 (0,556 - 1,114)	0,177
Depression	<b>2,201 (1,734 - 2,794)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diabetes	<b>1,328 (1,069 - 1,648)</b>	<b>,010</b>
Schlaganfall	<b>1,872 (1,341 - 2,612)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Kardiopathie	1,154 (0,941 - 1,417)	0,169

<sup>a</sup> Fallzahl zu gering

<sup>b</sup> Referenz: Frauen

<sup>c</sup> Referenz: niedriger Bildungsstatus

### PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika

Der relative Anteil an verordneten PRISCUS und nicht-PRISCUS Anticholinergika liegt in der Demenz-Gruppe höher als in der der Nicht-Dementen. Jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

In Analogie zu den vorangegangenen Ausführungen sind die Dementen signifikant älter und häufiger Träger des ApoE4-Allels. Zusätzlich wird in der Gruppe der Dementen signifikant häufiger eine Depression diagnostiziert.

Tabelle 22: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika-Exposition

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	Fälle 414 [n(%)]	Kontrollen 2.664 [n(%)]
Anticholinergika (PRISCUS)	18 (4,35)	74 (2,78)
Anticholinergika (nicht-PRISCUS)	165 (39,89)	970 (36,44)
Polypharmazie	255 (61,59)	1.795 (67,38)
Geschlecht (weiblich)	280 (67,63)	1.723 (64,68)
Alter	80,90 (3,71)	79,47 (3,50)
ApoE Status	127 (30,68)	513 (19,26)
Bildungsgruppen nach Casmin		
Niedrig	271 (65,46)	1.634 (61,34)
Mittel	104 (25,12)	735 (27,59)
hoch	39 (9,42)	295 (11,07)
Depression	99 (23,91)	428 (16,07)

## ERGEBNISSE

Diabetes	120 (28,99)	822 (30,86)
Schlaganfall	43 (10,39)	211 (7,92)
Kardiopathie	174 (42,03)	1.244 (46,70)

Die Wahrscheinlichkeit einer inzidenten Demenz ist unter einer Anticholinergika-Exposition erhöht. Anticholinergika, die auf der PRISCUS Liste stehen, gehen mit einem 1,69-fach erhöhten Risiko einher ( $p = 0,032$ ). Die Wahrscheinlichkeit, eine inzidente Demenz zu entwickeln, ist unter der Einnahme von nicht-PRISCUS Anticholinergika 1,5-mal höher im Vergleich zu den Nicht-Exponierten.

Die herkömmlichen Risikofaktoren einer Demenz (Alter [HR = 1,12;  $p < 0,001$ ], ApoE Status [HR = 1,85;  $p < 0,001$ ]), Depression [HR = 2,16;  $p < 0,001$ ], Diabetes [HR = 1,20;  $p = 0,016$ ] und Schlaganfall [HR = 1,84;  $p < 0,001$ ] werden in der Cox Regression (Tabelle 23) bestätigt.

Tabelle 23: Risiko einer inzidenten Demenz unter Anticholinergika (PRISCUS/ nicht-PRISCUS) Exposition

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	HR (95% KI)	p-Wert
Anticholinergika (PRISCUS)	<b>1,693 (1,046 - 2,741)</b>	<b>0,032</b>
Anticholinergika (nicht-PRISCUS)	<b>1,515 (1,226 - 1,872)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Polypharmazie	1,047 (0,839 - 1,305)	0,686
Geschlecht <sup>b</sup>	1,012 (0,816 - 1,255)	0,915
Alter	<b>1,121 (1,093 - 1,149)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ApoE Status	<b>1,853 (1,503 - 2,286)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Bildungsgruppen nach Casmin <sup>c</sup>		0,094
Mittel	0,807 (0,642 - 1,013)	0,065
hoch	0,769 (0,544 - 1,089)	0,139
Depression	<b>2,161 (1,705 - 2,738)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diabetes	1,199 (0,962 - 1,494)	0,106
Schlaganfall	<b>1,842 (1,321 - 2,570)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Kardiopathie	1,106 (0,902 - 1,357)	0,334

<sup>a</sup> Fallzahl zu gering

<sup>b</sup> Referenz: Frauen

<sup>c</sup> Referenz: niedriger Bildungsstatus



## ERGEBNISSE

### Anticholinergika klassifiziert nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor

Tabelle 24: Charakteristik von Dementen und Nicht-Dementen für die Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten für Anticholinergika stratifiziert nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	Fälle 414 [n(%)]	Kontrollen 2.664 [n(%)]
Level der anticholinergen Aktivität:		
Level 1 (K <sub>i</sub> < 100 nM)	53 (12,80)	248 (9,31)
Level 2 (K <sub>i</sub> > 100 nM)	30 (7,25)	207 (7,77)
Anticholinergika ohne K <sub>i</sub> -Wert Information	133 (32,13)	840 (31,53)
Polypharmazie	255 (61,59)	1.795 (67,38)
Geschlecht (weiblich)	280 (67,63)	1.723 (64,68)
Alter	80,90 (3,71)	79,47 (3,50)
ApoE Status	127 (30,68)	513 (19,26)
Bildungsgruppen nach Casmin		
Niedrig	271 (65,46)	1.634 (61,34)
Mittel	104 (25,12)	735 (27,59)
hoch	39 (9,42)	295 (11,07)
Depression	99 (23,91)	428 (16,07)
Diabetes	120 (28,99)	822 (30,86)
Schlaganfall	43 (10,39)	211 (7,92)
Kardiopathie	174 (42,03)	1.244 (46,70)

Gruppenunterschiede zwischen Dementen und Nicht-Dementen hinsichtlich der Expositionsvariablen sind lediglich innerhalb der Anticholinergika mit einer hohen M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität gegeben. So liegt die Verordnungsrate dieser Substanzklasse bei 12,8% innerhalb der Gruppe der Dementen vs. 8,41% bei den Nicht-Dementen. Relativ betrachtet werden auch Anticholinergika mit einer niedrigeren M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität sowie Anticholinergika ohne bekannte M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität den künftigen Dementen öfter verschrieben.

Die Verteilungsverhältnisse der übrigen Kovariaten gleichen denen aus den vorangegangenen Analysen.

Das Risiko, eine inzidente Demenz zu entwickeln, ist unter der Einnahme von Anticholinergika mit einer hohen M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität erhöht (HR = 1,90; p < 0,001). Die Exposition verdoppelt nahezu das Auftreten einer Demenz im Vergleich zu Personen, die keine Anticholinergika dieser Kategorie einnehmen.

Doch auch Anticholinergika mit einer niedrigeren M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität gehen mit einem deutlich erhöhten Demenzrisiko einher (HR = 1,81; p < 0,001).

Personen, die Anticholinergika ohne bekannte K<sub>i</sub>-Wert-Information einnehmen, haben ein 1,30-fach erhöhtes Risiko eine Demenz zu entwickeln, als Personen, die diese Substanzklasse nicht konsumieren (p = 0,021).

## ERGEBNISSE

Die übrigen Risikofaktoren werden in den Analysen bestätigt (Tabelle 25).

Tabelle 25: Risiko einer inzidenten Demenz unter Anticholinergika-Exposition klassifiziert nach deren M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität

AgeCoDe-Datensatz	Analyse aller Demenzfälle (N = 3.078)	
	<i>Hazard Ratio (95% KI)</i>	<i>p-Wert</i>
Level der anticholinergen Aktivität:		
Level 1 (K <sub>i</sub> < 100 nM)	<b>1,900 (1,410 -2,560)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Level 2 (K <sub>i</sub> > 100 nM)	<b>1,806 (1,290 -2,530)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Anticholinergika ohne K <sub>i</sub> Information	<b>1,302 (1,040 -1,630)</b>	<b>0,021</b>
Polypharmazie	1,021 (0,817 -1,274)	0,858
Geschlecht	1,040 (0,838 -1,292)	0,720
Alter	<b>1,123 (1,095 -1,151)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ApoE Status	<b>1,857 (1,505 -2,292)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Bildungsgruppen nach Casmin		0,083
Mittel	0,804 (0,640 -1,009)	0,060
hoch	0,761 (0,538 -1,077)	0,124
Depression	<b>2,098 (1,654 -2,661)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Diabetes	1,244 (0,997 -1,553)	0,053
Schlaganfall	<b>1,841 (1,319 -2,568)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Kardiopathie	1,121 (0,913 -1,375)	0,276

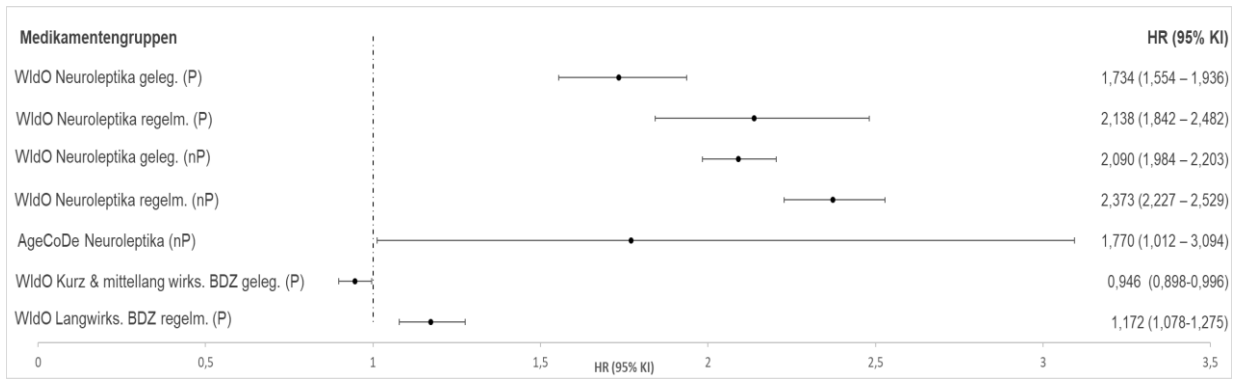
### Zusammenfassung der Ergebnisse

Die folgenden drei Abbildungen geben eine Zusammenfassung aller statistisch signifikanten Ergebnisse der einzelnen Medikamentengruppen aus beiden Datensätzen wieder:

Abbildung 41 fasst die Ergebnisse der Neuroleptika und der Benzodiazepine zusammen. Aus der Darstellung geht hervor, dass in den Auswertungen der WIdO-Stichprobe, unabhängig der PRISCUS-Einteilung, eine Neuroleptika-Exposition mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit einer Demenz assoziiert ist. Darüber hinaus ist eine regelmäßige Neuroleptika-Einnahme mit einem höheren Demenzrisiko verbunden, als eine gelegentliche Einnahme. Die Neuroleptika-Analysen in dem AgeCoDe-Datensatz zeigen nur für die nicht-PRISCUS Neuroleptika statistisch signifikante Ergebnisse (HR: 1,770; p=0,045).

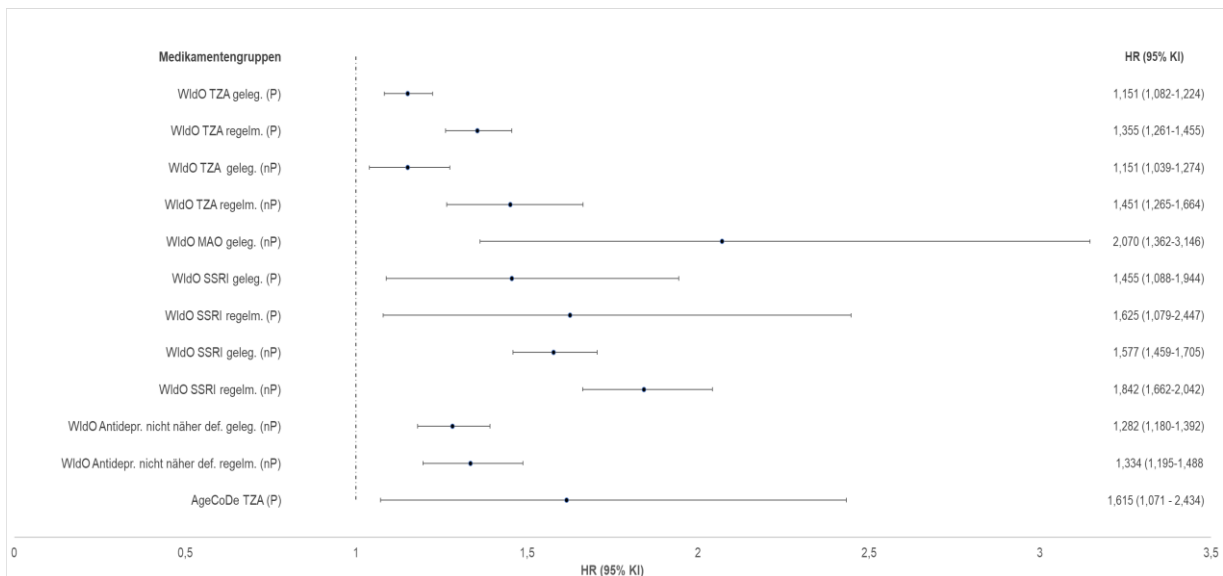
Die Exposition mit kurz- und mittellang wirksamen Benzodiazepinen, gelegentlich eingenommen, ist in der WIdO-Stichprobe mit einem schwach protektiven Effekt assoziiert (HR: 0,946; p=0,036). Die regelmäßige Exposition mit langwirksamen Benzodiazepinen geht in den AOK-Daten hingegen mit einem leicht erhöhten Risiko einer inzidenten Demenz einher. Die Benzodiazepin-Analysen des AgeCoDe-Datensatzes zeigen aufgrund einer zu geringen Fallzahl keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

## ERGEBNISSE



**Abbildung 41:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Neuroleptika und Benzodiazepine

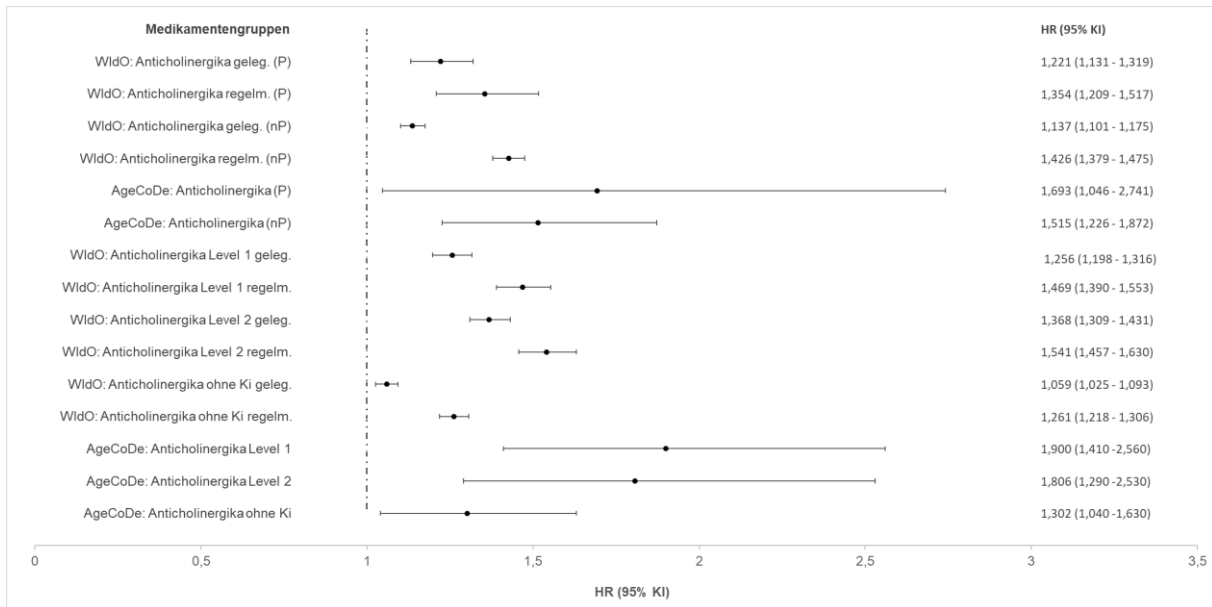
Abbildung 42 fasst die Antidepressiva-Analysen zusammen. Es wird ersichtlich, dass in den WldO-Auswertungen, die Gruppe der trizyklischen Antidepressiva, der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der Monoaminoxidase-Hemmer und der nicht näher definierten Antidepressiva, unabhängig der PRISCUS-Einteilung, mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert ist. Gelegentliche eingenommene MAO-Hemmer (nP) sind mit dem höchsten Demenzrisiko assoziiert (HR: 2,070; p=0,001). Die übrigen MAO-Analysen konnten sowohl in den AOK-Daten als auch in den AgeCoDe-Daten aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht vorgenommen werden. Trizyklische Antidepressiva gehen in den AgeCoDe-Daten mit einem 1,6fach erhöhten Risiko einer inzidenten Demenz einher. Die restlichen Antidepressiva-Analysen zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse in den AgeCoDe-Daten.



**Abbildung 42:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Antidepressiva

## ERGEBNISSE

In der Abbildung 43 sind die Ergebnisse der Anticholinergika-Analysen zusammengefasst. Alle Anticholinergika, unabhängig ihrer Einteilungen, stehen in einem Zusammenhang zu einer inzidenten Demenz. Die Exposition mit gelegentlich eingenommenen Anticholinergika ohne  $K_i$ -Wert-Information ist mit dem geringsten Risiko assoziiert (WIdO). Eine regelmäßige Einnahme ist mit einem stärkeren Risiko assoziiert als eine gelegentliche Einnahme (WIdO). Die Differenzierung zwischen PRISCUS und nicht-PRISCUS führte zu keinen Gruppenunterschieden innerhalb der gelegentlichen und regelmäßigen Einnahmefrequenz. In den AgeCoDe-Analysen zeigen die Anticholinergika mit den kleinsten  $K_i$ -Werten ( $K_i < 100$  nM) das höchste Risiko eine Demenz zu entwickeln. In den WIdO-Daten liegen die Effekte innerhalb der ersten beiden Gruppen (Level1/Level2) sehr dicht beieinander, sodass keine hypothesenbasierten Gruppenunterschiede zu verzeichnen sind.



**Abbildung 43:** Zusammenfassung der Ergebnisse der Anticholinergika

## 6. Diskussion

Dementielle Erkrankungen stellen eine große gesellschaftliche Herausforderung dar. Neben dem dementen Patienten sind viele Akteure aus dem sozialen, ärztlichen und therapeutischen Umfeld an der Begleitung der Krankheit nicht selten über einen langen Zeitraum beteiligt.

Seit der Entdeckung der Alzheimer-Erkrankung (1906) sind bis auf die Erforschung der typischen histopathologischen Merkmale die genauen Ursachen sowie eine erfolgsversprechende Behandlung ungeklärt. Umso mehr treten präventive Maßnahmen zur Verlangsamung oder Verzögerung oder gar Verhinderung des Krankheitseintritts in den Vordergrund. Die Pharmakoepidemiologie ist ein geeignetes Instrument, um Assoziationen zwischen Exposition und Krankheitsgeschehen aufzudecken. Kausale Aussagen zu einer Demenztstehung sind hingegen nicht möglich. Vielmehr können die gefundenen Assoziationen in den bereits bestehenden Kontext zur Erklärung der Erkrankung eingebettet werden.

In dieser Doktorarbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Exposition mit PRISCUS/nicht-PRISCUS Psychopharmaka und Anticholinergika und der Entwicklung einer Demenz in zwei Datensätzen untersucht. Die Auswertung erfolgt dabei sowohl geschlechts- als auch altersspezifisch.

Um der zeitlichen Komponente, sowohl bezüglich der Demenzentwicklung als auch der Medikamenten-Wirkung/-Entfaltung, gerecht zu werden, wurde eine zeitabhängige Cox-Regression durchgeführt. Durch sie kann nach Anpassung weiterer Prädiktoren ein Zusammenhang zwischen einer Exposition und einer inzidenten Demenz über den Zeitverlauf hergestellt werden. Die Cox-Regression ist im epidemiologischen Forschungsfeld die am Häufigsten angewandte „time-to-event“ Analyse und darüber hinaus eine wichtige statistische Methode, um prognostische Hypothesen in der klinischen und epidemiologischen Forschung zu bearbeiten (Abd ElHafeez et al., 2012). Laut Ngwa (2016) unterscheiden sich die Ergebnisse der zeitabhängigen Cox-Regression nicht wesentlich von denen der logistischen Regression (Ngwa et al., 2016). Da in dieser Arbeit jedoch die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und darüber hinaus eine zusätzliche Latenzzeit von Interesse war, wurde die zeitabhängige Cox-Regression gewählt.

Auch wenn bei der Auswertung beider Datensätze auf eine möglichst große Vergleichbarkeit geachtet wurde, konnte diese nicht in allen Punkten gewährleistet werden:

In der WIdO-Stichprobe wurde zusätzlich zu einer regelmäßigen Einnahme der unregelmäßige Gebrauch analysiert, der gleichzeitig einer modifizierten Dosisangabe entsprechen soll. Auf eine Dosisanalyse auf Grundlage der DDD wurde verzichtet, da diese Auswertung in der AgeCoDe-Studie erst ab FU3 möglich gewesen wäre und somit keine Vergleichbarkeit vorgelegen hätte. Weiterhin gibt es bei der Auswertung des AgeCoDe-Datensatzes BL-FU4

## DISKUSSION

keine Möglichkeit einer modifizierten Dosisangabe, da von vornherein der regelmäßige Gebrauch abgefragt wird. Der regelmäßige Konsum ist hier als mindestens zweimalige Einnahme des Medikamentes innerhalb einer Woche definiert. Dieses unterscheidet sich von der Definition einer regelmäßigen Einnahme in der WIdO-Stichprobe, wo eine Auswertung nur auf Quartalsebene möglich ist. Ein regelmäßiger Medikamentengebrauch liegt vor, wenn in mindestens fünf (höchstens sechs) Quartalen in einem Follow-Up die Medikamentengruppe verordnet bzw. abgegeben wurde. Ein gelegentlicher Konsum ist dann gegeben, wenn innerhalb von 18 Monaten die interessierende Medikamentenklasse in ein bis vier Quartalen verschrieben wurde. Dieses führt auch schon zum nächsten Unterschied: In der WIdO-Stichprobe liegen lediglich Informationen zu den Verordnungs- bzw. Abgabedaten vor und nicht darüber, ob das Medikament tatsächlich eingenommen wurde. In der AgeCoDe-Studie wurde diesem Punkt mit dem Zeigen der Medikamentenpackungen begegnet. Dieses bietet zwar auch keine vollständige Garantie der tatsächlichen Einnahme des Präparates, bedeutet jedoch eine hohe Wahrscheinlichkeit. Unterschiede in den Studienergebnissen können also zumindest teilweise auf die unterschiedliche Definition einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme zurückgeführt werden.

Hinzu kommen die unterschiedlichen Kovariablen, die in die Berechnungen einfließen. Die AgeCoDe-Studie ist, wie aus dem Namen bereits hervorgeht, eine Studie, die eigens zur Erforschung von Inzidenz und Verlauf dementieller Erkrankungen bei hausärztlich versorgten Patienten entwickelt wurde (vgl. Zimmermann et al., 2013). Dieses bedeutet, dass im Vorfeld ein genauer Analyseplan im Hinblick auf eine Demenzentstehung, Risikofaktoren und möglichen Protektiv-Faktoren erstellt werden konnte. Dadurch konnten bspw. genetische Faktoren (ApoE4) oder soziodemografische Faktoren (Bildung) berücksichtigt werden. Diese Informationen sind in Sekundärdaten nicht vorhanden. Auch dadurch kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Darüber hinaus wurde die Outcome-Variable in beiden Studien unterschiedlich gemessen: In der AgeCoDe-Studie wurde die kognitive Beeinträchtigung/Demenz über die Fragebogenkapitel „subjektive Beeinträchtigung“ sowie den SIDAM Leistungsteil und den Uhrentest abgefragt. Zusätzlich wurde über die neuropsychologische Testbatterie CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) eine „detaillierte und differenzierte Beurteilung von kortikalen Leistungen und Funktionen, eine Erfassung des Schweregrads der Beeinträchtigungen sowie eine Verlaufskontrolle bzw. Adaptierung von therapeutischen Maßnahmen“ erhoben (Rabitsch, 2014). Zudem trug die Untersuchung zu einer Abgrenzung unterschiedlicher Demenzformen bei (vgl. ebd.). Mit Hilfe des strukturierten Interviews zur Diagnose einer Demenz (SIDAM) war eine Quantifizierung der kognitiven Leistungsfähigkeit möglich, so dass die Ausprägung der Demenz abgeschätzt werden konnte (Gürtler, Stöhr, 1997). Der MMSE (Mini-Mental-Status-Examination) Test war ebenfalls

## DISKUSSION

Bestandteil des Leistungsteils. Nach erfolgreicher Durchführung hatte man zwei Scores, um den Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung/ Demenz zu quantifizieren: den MMSE-Score und den SISCO (SIDAM-Score) (vgl. ebd.). Anhand der Ergebnisse, einer zusätzlichen Einschätzung der Angehörigen und der Selbsteinschätzung wurde daraufhin die Demenz diagnostiziert. Dieses unterscheidet sich gänzlich zur Vorgehensweise in der WIdO-Stichprobe: Hier erfolgte die Diagnosestellung anhand von ICD-10 Codes. Zur Validierung der Diagnose wurden nur die mit „G“ (gesichert) gekennzeichneten Diagnosen verwendet. Darüber hinaus wurde ein 75-prozentiges Auftreten ab erstmaliger Diagnosestellung über alle sich anschließenden Quartale bis zur Zensur gefordert. Welche Tests zur Diagnosestellung von den Ärzten angewandt wurden, sind in den Sekundärdaten nicht nachvollziehbar. Aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweise konnte es zu unterschiedlichen Prävalenzschätzungen in beiden Studien kommen.

Bei allen weiteren Komorbiditäten wurde in der WIdO-Stichprobe eine zweifache „G“ (gesichert) oder „Z“ (Zustand nach) Diagnose verlangt. Die Polypharmazie wurde bei einem zweimaligen Auftreten der Einnahme von fünf und mehr Medikamenten innerhalb des Beobachtungszeitraumes definiert. Dieses entspricht zwar der Definition der Polypharmazie in der AgeCoDe-Studie. Jedoch sind dort über die verschreibungspflichtigen Medikamente hinaus auch die OTC-Präparate miterhoben worden.

Methodisch kann im Kontext einer Demenzentstehung, die charakteristisch einen langsamen progredienten Verlauf von bis zu zehn Jahren einnehmen kann, eine 18-monatige Exposition nur einen geringen „Erklärungs-Beitrag“ zu einer Entwicklung der Krankheit beisteuern. Jedoch kann eine solche Exposition den Vorgang bis zum (endgültigen) Ausbruch der Krankheit beschleunigen. In der WIdO-Stichprobe konnte zur Sensitivitätsanalyse eine Latenzzeit von weiteren 18 Monaten eingeführt werden, so dass bis zum Auftreten der Krankheit drei Jahre vergehen können. So konnte zum einen dem Protopathic Bias ein Stück weit begegnet werden, der vor allen Dingen bei der Berechnung der Benzodiazepine und der Neuroleptika bedacht werden muss. Zum anderen könnte durch den größeren Abstand bis zum Symptomausbruch auf eine stärkere Einflussnahme der Exposition geschlossen werden. Bei der Auswertung des AgeCoDe-Datensatzes BL-FU4 musste auf die Sensitivitätsanalyse aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet werden.

### 6.1 Diskussion der Kovariaten

Die Suszeptibilität für die sporadische, oft spätmanifeste Form der Alzheimer-Demenz wird durch eine komplexe Wechselwirkung zwischen genetischen und epigenetischen Faktoren wie auch umwelt- und lebensstilbedingten Faktoren bestimmt (Bajaj, 2018). So geht, wie erwartet, das Alter (berechnet pro Lebensjahr) mit einem erhöhten Risiko einer Demenz einher ( $HR_{WIdO}: 1,1$   $HR_{AgeCoDe}: 1,1$ ). Hier liegen auch keine Studienunterschiede vor.

## DISKUSSION

Auch der Insult ist in beiden Studien ein starker Prädiktor einer inzidenten Demenz ( $HR_{WldO}: 1,4$   $HR_{AgeCoDe}: 1,85$ ). Die Prävalenz des Insults ist bei Männern über den gesamten Studienverlauf höher als bei Frauen. Diese Ergebnisse werden auch in der Studie DEGS1, die Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts ist, bestätigt (Busch et al., 2013). Die Prävalenz des Insults klassifiziert nach Altersgruppen (2004) ist in der WldO-Stichprobe vergleichbar mit den Ergebnissen des Robert Koch-Instituts (~7%). In dem AgeCoDe-Datensatz ist die Prävalenz (2004) mit ~5% etwas unterrepräsentiert. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der WldO-Stichprobe der Anteil der Frauen im Vergleich zum AgeCoDe-Datensatz überrepräsentiert ist (WldO: 71,5% AgeCoDe: 65,1%). Der Frauenüberschuss ist auch in der deutschlandweiten Allgemeinbevölkerung beschrieben, welcher auf eine höhere Lebenserwartung von Mädchen und Frauen und auf die stärkeren Verluste in der männlichen älteren Bevölkerung aufgrund des zweiten Weltkrieges zurückzuführen ist (Statistisches Bundesamt, 2004).

Auch das Vorhandensein einer Depression erhöht das Risiko, eine Demenz zu entwickeln. In dem AgeCoDe-Datensatz geht von einer Depression ein doppelt so hohes Demenz-Risiko im Vergleich zu nicht-depressiven Probanden aus ( $HR_{AgeCoDe}: 2,27$ ). In der WldO-Stichprobe fällt der Effekt bedeutend geringer aus ( $HR_{WldO}: 1,21$ ). Dieses könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Diagnosestellung der Depression in beiden Datensätzen unterschiedlich gehandhabt wird: Während in der AgeCoDe-Studie alle 18 Monate ein Screening durchgeführt wird, in dem bspw. die Depression mithilfe der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) erfasst wird, sind in der WldO-Stichprobe die ICD-10 Codes des ambulanten und stationären Bereichs dokumentiert. Dies kann auch eine Erklärung für die unterschiedliche Prävalenz der Depression in beiden Studien sein. Während in dem AgeCoDe-Datensatz eine durchschnittliche Prävalenz von ~10,7% vorliegt, liegt in der WldO-Stichprobe eine 8-Jahres-Prävalenz von 16,52% vor. Laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts liegt die Depression bei älteren Menschen zwischen 8-10%, bei Frauen höher, als bei Männern (Wittchen, 2010). Dies entspräche den durchschnittlichen Prävalenzraten des AgeCoDe-Datensatzes. Jedoch wird darüber hinaus angegeben, dass bei Personen, die im Heim leben, von einer Prävalenz depressiver Symptome von bis zu 50% und von schwerer Depression zwischen 15% und 20% ausgegangen wird (vgl. ebd). Zusätzlich steigt die Prävalenzrate mit zunehmendem Alter an. Da in der WldO-Stichprobe Heimbewohner miterfasst werden, der Frauenanteil höher ist und zuletzt auch das Durchschnittsalter höher ist als in dem AgeCoDe-Datensatz, lassen sich die Unterschiede in der Prävalenz anhand der Daten- und Probandenstrukturen sowie der Diagnosestellungen erklären. Dies könnte letzten Endes auch den Unterschied in den Hazard Ratios ausmachen. Betrachtet man hingegen die 12-Monats-Prävalenz (2004) in der WldO-Stichprobe, liegt diese bei 11,9%. Auch wenn in der AgeCoDe-Studie keine 12-Monats



## DISKUSSION

Prävalenz geschätzt werden kann (18-Monats Follow-Ups), ist der Unterschied in den Jahren nicht mehr ganz so groß, wenngleich auch trotzdem erkennbar.

Eine Diabetes-Erkrankung erhöht in beiden Studien das Risiko einer inzidenten Demenz ( $HR_{WldO}: \sim 1,2$   $HR_{AgeCoDe}: 1,3$ ). Jedoch fallen bei der deskriptiven Auswertung auch hier wieder prävalenzspezifische Unterschiede auf: Während in der WldO-Stichprobe die durchschnittliche 8-Jahres-Prävalenz auf 31% geschätzt wird, liegt sie in dem AgeCoDe-Datensatz mit 24,4% deutlich niedriger. Laut Tamayo et al. (2016) steigt die Prävalenz des Typ-2-Diabetes etwa ab dem 50. Lebensjahr sprunghaft an und erreicht bei den GKV-Versicherten im Alter von etwa 80 Jahren ihren Höhepunkt bei rund 25%. Zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr lag die Prävalenz des Typ-2-Diabetes bei Männern deutlich höher als bei Frauen (vgl. ebd.). Die Prävalenz ist vergleichbar mit der Prävalenz der AgeCoDe-Daten.

Das Geschlecht stellt in beiden Studien keinen nennenswerten Prädiktor einer Demenz dar. Dieses könnte der Tatsache geschuldet sein, dass sich die geschlechtsspezifischen Effekte aufgrund der Akkumulation der Demenzformen gegenseitig aufheben: Während Frauen ein höheres Risiko haben, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln, tragen Männer eher ein erhöhtes Risiko für eine vaskuläre Demenz (Siehe dazu Kapitel 1.3.2; Doblhammer et al., 2012). Da in den Analysen keine Unterscheidung zwischen den Demenzen vorgenommen wurde, konnte eine spezifische Auswertung nicht erfolgen.

Die Polypharmazie ist eine geeignete Methode, um die Morbidität der Probanden abzuschätzen, bzw. ist die Multimorbidität der stärkste Prädiktor einer Polypharmazie (DEGAM Leitlinie S3: Multimorbidität). Bei älteren Menschen führt eine längere Exposition von mehreren Medikamenten zu einem Teufelskreis: die Behandlung chronischer Erkrankungen führt zu Polypharmazie, die Polypharmazie wiederum führt zu neuen Komorbiditäten, die weitere Medikamenteneinnahmen erfordern (Park, 2017). Darüber hinaus kann die gleichzeitige Einnahme mehrerer Medikamente das Risiko vorübergehender unerwünschter Arzneimittelwirkungen erhöhen, mit der Folge irreversibler verschlechterter Gesundheitsergebnisse (vgl. ebd.). Park et al. (2017) berichten über den Zusammenhang zwischen Polypharmazie und einer inzidenten Demenz. In der Auswertung der AgeCoDe-Studie BL-FU4 konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Hier ist in keiner Analyse eine statistische Assoziation vorhanden. In der WldO-Stichprobe präsentiert sich ein inhomogenes Bild: Hier variiert der Zusammenhang je nach untersuchter Medikamentenklasse zwischen „keine Assoziation, eine schwache Assoziation und eine protektive Assoziation“. Dies deutet auf die Effekt-Stärke der einzelnen untersuchten Medikamente hin: Beispielsweise haben Anticholinergika eine starke Assoziation zu einer inzidenten Demenz. Betrachtet man die Anticholinergika-Analysen (Tabelle 18), dann geht von der Polypharmazie ein protektiver Effekt aus, weil alle anticholinerg wirkenden Medikamente aus der Polypharmazie-Variable „herausgerechnet“ wurden. Diese scheinen einen großen Anteil auszumachen und es bleiben

## DISKUSSION

andere, weniger bedeutsame Medikamentenklassen bezüglich einer Demenzentstehung übrig. Man könnte sich vorstellen, dass Antihypertensiva einen großen Anteil der Medikamente ausmachen, die wiederum auch einen protektiven Effekt, zumindest für eine vaskuläre Demenz, haben. In den Antidepressiva-Analysen (Tabelle 14) geht von der Polypharmazie ein schwacher Einfluss und dieser auch erst nach Einführung der Latenzzeit von weiteren 18 Monaten aus. Hier könnte davon ausgegangen werden, dass sich die Effekte der neutralen – protektiven Medikamente etwas zu Gunsten der schädlichen Medikamente ausgleichen.

Die Antihypertensiva-Einnahme ist vermutlich auch der Grund für den protektiven Effekt der Kardiopathie-Diagnose in der WIdO-Stichprobe. Laut Angaben des Robert Koch-Institutes gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen im Erwachsenenalter. Die Hypertonie ist dabei einer der führenden Risikofaktoren für die Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Janhsen, 2008). Im Alter zwischen 18-79 Jahren tritt die Hypertonie bei schätzungsweise 44% der Frauen und 51% der Männer auf (vgl. ebd.). Durch das Vorhandensein eines erhöhten Blutdrucks kann es zu arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (Arterienverkalkung) kommen, wodurch das Risiko für das Auftreten von Begleit- und Folgeerkrankungen, wie Schlaganfall, Herzinfarkt, periphere Durchblutungsstörungen, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz steigt (vgl. ebd.). Die Kombination aus diesen gefäßbedingten und degenerativen Erkrankungen ist dabei auch ursächlich für eine inzidente Demenz (Doblhammer, 2012). Wird die Hypertonie jedoch behandelt, sinkt das Risiko einer Demenzentwicklung (vgl. ebd.), was vermutlich auf die durchblutungsfördernden Eigenschaften der Antihypertensiva zurückzuführen ist, die sich günstig auf die vaskuläre Demenz auswirken.

Der Einfluss des Bildungsstatus auf die Kognition wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zum einen besteht die Hypothese, dass ein niedriger Bildungsstand mit einem schlechteren Gesundheitszustand einhergeht, der das dementielle Risiko erhöht (Doblhammer, 2012). Wird jedoch die intellektuelle Aktivität herangezogen, wird von höheren kognitiven Reserven ausgegangen, einhergehend mit einer höheren Hirnaktivität (vgl. ebd.). Somit wäre nicht die Bildung an sich ein Prädiktor einer Demenz, sondern vielmehr die kognitive Kapazität, die den Symptomausbruch der Demenz nach hinten verlagern kann (vgl. ebd.). Der Bildungseinfluss kann lediglich in der AgeCoDe-Studie untersucht werden, da in den AOK-Daten keine Informationen zur Bildung vorliegen. Hier sind größtenteils Trends eines protektiven Einflusses einer höheren Schulbildung zu sehen. Lediglich aus Tabelle 17 und Tabelle 19 geht eine statistische Assoziation eines protektiven Einflusses einher. Hier haben Personen mit einer mittleren Schulbildung ein geringeres Risiko, eine Demenz zu entwickeln, im Vergleich zu Personen, die eine niedrige Schulbildung haben ( $HR_{\text{Tabelle21}}: 0,775 (0,548 - 1,097)$   $HR_{\text{Tabelle23}}: 0,799 (0,636 - 1,003)$ ). Eine hohe Schulbildung bleibt hingegen in allen Analysen ohne statistische Signifikanz. Hier ist jedoch zu beachten, dass sich das Bildungsniveau der

## DISKUSSION

deutschen Bevölkerung erst über die Jahre hin zu einem hohen Bildungsniveau geändert hat. Der Hauptschulabschluss war bei den vor 1945 Geborenen der Regelschulabschluss. Dies änderte sich auch erst mit der Bildungsexpansion in 1960er und 1970er Jahren (Edelstein, Grellmann, 2013). Somit sind hohe Bildungsabschlüsse unterrepräsentiert, was auch aus den Prävalenzen (Tabelle 16ff.) hervorgeht.

Das ApoE4-Allel ist der am weitesten erforschte genetische Risikofaktor für eine Alzheimer-Krankheit und das Vorliegen von ein oder zwei Kopien des ApoE4-Allels gilt bis heute als stärkster Risikofaktor (Bajaj, 2018). Aufgrund einer direkten Interaktion mit dem  $\beta$ -Amyloid-Peptid beeinflusst ApoE4 den Abbau von A $\beta$  (vgl. ebd.). Darüber hinaus wirkt laut Bajaj (2018) glial sezerniertes ApoE4 stimulierend auf die neuronale A $\beta$ -Produktion. Zudem wird aufgrund des ApoE4-Allels der Cholesterinmetabolismus in ungünstiger Weise beeinflusst und spielt somit eine prädisponierende Rolle für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, die ihrerseits wiederum das Erkrankungsrisiko für die AD erhöhen (Bajaj, 2018). In dem AgeCoDe-Datensatz ist der ApoE4-Status einer der stärksten Risikofaktoren für eine Demenz. Das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, ist in allen Analysen um das ~1,9-fache im Vergleich zu Personen erhöht, die kein Träger des ApoE4-Allels sind. Dies bestätigt die Notwendigkeit der Berücksichtigung der genetischen Komponente.

### **Benzodiazepine**

Wie eingangs erläutert, ist der Zusammenhang zwischen einer BDZ-Einnahme und einer Demenzentstehung nicht eindeutig geklärt. Eine mögliche Erklärung für einen positiven Zusammenhang könnte darin begründet liegen, dass eine BDZ-Einnahme sowohl zu einer „non-amnestic“ als auch einer „amnestic“ MCI führen kann (Billioti de Gage et al., 2014), welche wiederum einen direkten Risikofaktor bzw. einen Prädiktor einer Demenz darstellt (Hampel, Padberg, Möller, 2003). Zudem induziert eine Langzeiteinnahme eine Herabsetzung der Bindungsrezeptoren, was wiederum kognitive Beeinträchtigungen zur Folge haben kann (Billioti de Gage et al., 2014). Das Nebenwirkungsspektrum eines chronischen Gebrauchs von BDZ weist auf kognitive Leistungseinbußen und neurologische Störungen hin (Möhler, in Aktories et al., 2009). Dies könnte zur Folge haben, dass die Kapazität kognitiver Reserven schneller aufgebraucht wird und die Symptome einer Demenz somit schneller erkennbar werden (Billioti de Gage et al., 2014).

In dem AgeCoDe-Datensatz liegt keine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer BDZ-Einnahme und einer Demenzentstehung vor. Dies ist jedoch vermutlich auf eine unzureichende Stichprobengröße zurückzuführen. Die Fallzahlen sind zum Teil so gering, dass eine Cox-Regression nicht berechnet werden kann (kurzwirksame nicht-PRISCUS-BDZ). Doch auch die anderen BDZ-Gruppierungen haben nur eine geringe Konsumentenzahl ( $n < 50$ ).

## DISKUSSION

In der WldO-Stichprobe deutet eine gelegentliche Einnahme von kurzwirksamen BDZ der PRISCUS-Liste auf einen protektiven Effekt einer Demenzentstehung hin (HR: 0,946 p-Wert: 0,036). Nach Einführung einer Lag-Time ist dieser Effekt hingegen ohne statistische Signifikanz. In der Literatur sind Studien vorhanden, die ebenfalls von einem protektiven Effekt einer BDZ-Einnahme auf die Kognition bzw. eine Demenz berichten (Fastbom et al., 1998; Lagnaoui et al., 2009). Laut Billioti de Gage sind diese Effekte jedoch zum einen auf eine zu geringe Fallzahl und zum anderen auf eine Missklassifikation der Referenzgruppe der vergangenen Konsumenten zurückzuführen (Billioti de Gage et al., 2014).

Eine regelmäßige Einnahme von langwirksamen BDZ der PRISCUS-Liste ist mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert (HR: 1,172 [1,078 - 1,275]). Nach Einführung einer Lag-Time verstärkt sich die Assoziation. Das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, erhöht sich in der Gruppe der BDZ-user um 24% [KI: 1,117 - 1,387].

Auch der regelmäßige Konsum von langwirksamen BDZ, die nicht auf der PRISCUS-Liste stehen, geht mit einem knapp erhöhten Risiko einer Demenzentstehung einher (HR: 1,068 [1,038 - 1,099]). Nach Einführung einer Lag-Time ist diese Assoziation jedoch statistisch irrelevant.

Die Ergebnisse sind vereinbar mit den Ergebnissen von Gomm et al.: auch dort ist der Effekt von langwirksamen BDZ stärker als von kurzwirksamen BDZ (Gomm et al., 2016). Des Weiteren ist die Größenordnung der Hazard Ratios ebenfalls vergleichbar (HR~1,2). In der Arbeit von Gomm et al. geht eine höhere Dosierung mit einem erhöhten Risiko einher. Auch in der vorliegenden Arbeit gibt es durch die modifizierte Dosisangabe einen Hinweis darauf. Zumindest geht eine regelmäßige Einnahme mit einem höheren Risiko als eine unregelmäßige Einnahme einher.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der regelmäßige Konsum von langwirksamen BDZ, die auf der PRISCUS Liste stehen, auf einen Zusammenhang zu einer Demenzentwicklung hindeuten. Das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, ist unter Einfluss dieser Medikamentengruppe leicht erhöht. Eine unregelmäßige Einnahme dieser Medikamente hat hingegen keinen Einfluss.

Langwirksame BDZ, die nicht auf der PRISCUS-Liste stehen, haben dagegen keinen Effekt. Dies könnte damit zusammenhängen, dass diese Medikamentengruppe mit einer Verordnungsrate von durchschnittlich 0,13% kaum vertreten ist (vgl. Tabelle 18). Die kurz- und mittellangwirksamen nicht-PRISCUS-BDZ wurden in keinem Fall verordnet.

Hier liegt ein Ansatz zur Prävention der Demenzsymptomatik vor. Es müsste verstärkt auf die Empfehlungen, Maßnahmen bzw. Therapie-Alternativen der PRISCUS-Liste hingewiesen werden.

Da Benzodiazepine gerade bei den (ersten) Symptomen einer Demenz verordnet werden, ist die Frage nach einer Kausalität nur schwer zu klären. In der Literatur wird von einem „reverse

## DISKUSSION

causality bias“ gesprochen (Billioti de Gage et al., 2014). Die Prodromalphase einer Demenz kann bis zu 10 Jahre dauern. In der vorliegenden Arbeit wurde 18 bzw. 36 Monate vor Demenzeintritt der Einfluss der Exposition geprüft. Die Verstärkung des Zusammenhangs nach Einführung der Lag-Time kann somit als Bestätigung der Assoziation interpretiert werden.

In der Auswertung der AgeCoDe-Daten kann dem oben benannten Problem aufgrund der kurzen Studienlänge und der geringen Stichprobengröße kaum begegnet werden.

### **Neuroleptika**

Der schädliche Gebrauch von Neuroleptika auf die Kognition wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite stehen Neuroleptika im Verdacht, die Kognition zu verschlechtern (Husa et al., 2017). Darüber hinaus wird über eine dosisabhängige Neurodegeneration bzw. eine dosisabhängige Volumenminderung der frontalen sowie der temporalen, parietalen und gesamten grauen Substanz berichtet (Ho et al., 2011). Eine andere Studie verweist auf eine signifikante Vergrößerung des Thalamus im Vergleich zu Probanden, die keine Antipsychotika einnahmen (Dazzan et al., 2005). Dieses würde die Gegenhypothese bestätigen, dass unter einer Neuroleptika-Einnahme die Kognition zumindest in Teilbereichen verbessert wird (Keefe et al., 2007). Dennoch bleibt umstritten, ob Neuroleptika positive Effekte besitzen oder ob eine beobachtete Verbesserung nicht nur Remissionseffekte der psychotischen Symptomatik und Übungseffekte durch die Mehrfachtestung sind (Aderhold, 2008). Der Einfluss von anticholinerg wirkenden Medikamenten auf die Kognition wurde eingangs erläutert. Da auch unter einer Neuroleptika-Einnahme anticholinerge Nebenwirkungen auftreten können, ist der negative Einfluss der Medikamente auf die Kognition und darüber hinaus sogar auf die Demenzentstehung zu vermuten.

Dennoch gibt es in der Literatur keine direkten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer Neuroleptika-Einnahme und einer Demenzentstehung. Gleichwohl werden ebenso wie bei den Benzodiazepinen die Prodrome einer Demenz häufig mit Neuroleptika behandelt. Aus diesem Grund muss bei der Interpretation der Ergebnisse stets der protopathic bias und der reverse causality bias berücksichtigt werden.

Sowohl in dem AgeCoDe-Datensatz als auch in der WIdO-Stichprobe geht eine Exposition mit Neuroleptika mit einem erhöhten Demenzrisiko einher. Nicht-PRISCUS Neuroleptika sind in beiden Studien mit einem höheren Risiko assoziiert. In dem AgeCoDe-Datensatz besteht ein 1,7-fach erhöhtes Risiko in der exponierten Gruppe gegenüber den Kontrollen. In der WIdO-Stichprobe ist das Risiko sogar verdoppelt (regelmäßige Einnahme von nicht-PRISCUS Neuroleptika). Nach Einführung einer Lag-Time reduziert sich das Risiko bei einer chronischen Einnahme auf 1,759.

## DISKUSSION

PRISCUS-Neuroleptika sind in dem AgeCoDe-Datensatz mit keinem erhöhten Risiko assoziiert. Dieser Fakt ist jedoch vermutlich auf eine zu geringe Fallzahl der PRISCUS-Neuroleptika zurückzuführen. In der WIdO-Stichprobe verdoppelt sich das Risiko einer Demenz bei einer regelmäßigen Einnahme. Doch auch nach Einführung einer Lag-Time bleibt ein 1,8-fach erhöhtes Demenzrisiko bestehen.

Die Tatsache, dass PRISCUS-Neuroleptika in AgeCoDe wesentlich seltener verschrieben werden, ist zunächst einmal positiv zu bewerten. Hier gibt es lediglich 13 vs. 71 Verordnungen. Da jedoch sowohl bei PRISCUS als auch nicht-PRISCUS Neuroleptika eine regelmäßige Einnahme mit einem höheren Risiko verbunden ist als eine gelegentliche Einnahme, sollte auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für soziale Psychiatrie e.V. eingegangen werden. Hier wird ausdrücklich auf eine minimale Anwendung von Neuroleptika verwiesen (Aderhold, 2008). Die Ergebnisse der modifizierten Dosisangabe in der vorliegenden Arbeit bestätigen diesen Punkt.

### **Antidepressiva**

Der Zusammenhang zwischen einer Antidepressiva-Einnahme und einer Demenzentwicklung ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt. So gibt es Hinweise auf einen protektiven Zusammenhang (Kessing et al., 2011), als auch auf einen widersprüchlichen Zusammenhang (Kessing et al., 2009). Gerade weil die Depression einen eigenen, unabhängigen Risikofaktor darstellt (Brodrick, Mathys, 2016), aber ebenso ein Prodromal einer Demenz ist, gelten bei der Auswertung der Antidepressiva methodische Anforderungen, ähnlich wie bei den Benzodiazepinen und Neuroleptika. Durch die Einführung einer Lag-Time wird dem protopathic bias zumindest teilweise entgegengewirkt.

Trizyklische Antidepressiva, die nicht auf der PRISCUS-Liste verzeichnet sind, stehen in dem AgeCoDe-Datensatz in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zu einer Demenz. Hier sei jedoch auf eine geringe Fallzahl hingewiesen (N = 37). Hingegen erhöht der Gebrauch von trizyklischen PRISCUS-Antidepressiva das Risiko um 1,6.

In der WIdO-Stichprobe ist die regelmäßige Einnahme von trizyklischen PRISCUS-Antidepressiva ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentstehung verbunden (HR: 1,45 KI: 1,27-1,66). Nicht-PRISCUS TZA erhöhen das Risiko um 1,36 ( $p < 0,001$ ) und liegen damit geringfügig unter denen der PRISCUS-Liste.

Das Risiko einer gelegentlichen Einnahme fällt in beiden PRISCUS-Kategorien geringer aus (HR: 1,15). Dieses könnte auf eine dosisinduzierte Assoziation hindeuten.

Nach Einführung der Lag-Time reduziert sich das Risiko sowohl bei PRISCUS als auch nicht-PRISCUS TZA in der Kategorie der regelmäßigen Einnahme auf 1,28. Dieses kann ein Hinweis auf eine Verringerung der Assoziation zu der Exposition sein. Jedoch kann dies auch

## DISKUSSION

auf die anticholinerge Wirkung der trizyklischen Antidepressiva hindeuten, die bereits nach 18-monatiger Exposition einen Einfluss auf die Kognition haben kann.

Die Gruppe der MAO-Antidepressiva ist in dem AgeCoDe-Datensatz aufgrund einer zur geringen Fallzahl nicht vertreten.

In der WIdO-Stichprobe geht eine regelmäßige Einnahme von PRISCUS MAO-Antidepressiva mit einem 4-fach erhöhten Risiko einer Demenztstehung einher. Hier sei jedoch auch auf eine Fallzahl von  $N = 5$  hingewiesen. Nach Einführung der Lag-Time reduziert sich das HR auf 3,12. Die Auswertung für die gelegentliche Einnahme kann aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht vorgenommen werden. Das Risiko einer Demenzentwicklung ist unter der gelegentlichen Einnahme von nicht-PRISCUS MAO-Antidepressiva statistisch signifikant und erhöht das Risiko um das Zweifache. (HR: 2,07  $p < 0,001$ ).

SSRI-Antidepressiva zeigen in dem AgeCoDe-Datensatz keine statistische Assoziation zu einer Demenztstehung. SSRI der PRISCUS-Liste wurden lediglich an neun Probanden verschrieben. SSRI, die nicht auf der PRISCUS-Liste stehen, haben hingegen eine höhere Verordnungshäufigkeit und nehmen im Laufe der Studie zu.

In der WIdO-Stichprobe gehen sowohl PRISCUS als auch nicht-PRISCUS-SSRI mit einem erhöhten Demenzrisiko einher. Dennoch geht von den nicht-PRISCUS-SSRI ein höheres Risiko aus. Hier ist das Risiko einer Demenztstehung um das 1,84-fache erhöht. Auch eine gelegentliche Einnahme erhöht das Risiko um 1,58. In der Gruppe der PRISCUS-SSRI geht eine gelegentliche Exposition mit einem 1,46 erhöhten Risiko einher. Eine regelmäßige Einnahme erhöht das Risiko um 1,63. Nach Einführung der Lag-Time verringert sich das Risiko in der Gruppe der nicht-PRISCUS-SSRI auf 1,48 für die regelmäßige Exposition und 1,35 für die gelegentliche Exposition. PRISCUS-SSRI haben hingegen nach Einführung der Lag-Time keine statistisch relevante Assoziation mehr.

Antidepressiva, die nicht den o.g. Gruppen zuzuordnen sind, wie bspw. homöopathische und anthroposophische Antidepressiva oder auch pflanzliche Antidepressiva stehen in dem AgeCoDe-Datensatz in keinem Zusammenhang zu einer Demenzentwicklung.

In der WIdO-Stichprobe hingegen geht eine gelegentliche Exposition mit einem 1,28 erhöhten Risiko und eine regelmäßige Einnahme mit einem 1,33 erhöhten Risiko einher. Auch nach Implementierung einer Latenzzeit bleibt das Risiko bestehen, wenngleich es sich etwas verringert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Antidepressiva das Risiko einer Demenzentwicklung in der WIdO-Stichprobe erhöhen. Es zeigt sich hingegen kein eindeutiger Trend, dass PRISCUS-Antidepressiva schädlicher als nicht-PRISCUS Antidepressiva sind. Ebenso ist keine eindeutige Aussage über die Verordnungshäufigkeit von PRISCUS/ nicht-PRISCUS Antidepressiva möglich: Während SSRI wesentlich häufiger verordnet werden,

## DISKUSSION

wenn sie nicht auf der PRISCUS-Liste stehen, werden trizyklische Antidepressiva der PRISCUS-Liste häufiger gegeben als nicht-PRISCUS TZA.

Ein regelmäßiger Gebrauch geht mit einem höheren Risiko als eine gelegentliche Exposition einher. Hinweise auf eine protektive Wirkung von Antidepressiva, wie es die Literaturrecherche eingangs vermuten ließ, sind nicht gegeben.

### **Anticholinergika**

Anticholinergika haben einen negativen Einfluss auf die Kognition (Campbell, 2009) und werden auch in der Literatur mit einer Demenztstehung in Verbindung gebracht (Jessen, 2010). Die Klassifikation der Anticholinergika nach ihrer anticholinergen Potenz variiert hingegen deutlich (Welsh, 2018). Aus diesem Grund haben wir uns für die Klassifikation der Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor entschieden, da dieser in einem bedeutenden Zusammenhang zur Kognition und sogar Demenz steht (Medeiros, 2011).

Uns interessierte aber darüber hinaus, ob es Unterschiede zwischen einer PRISCUS und einer nicht-PRISCUS Anticholinergika-Exposition auf eine Demenztstehung gibt. Aus diesem Grund wurden die Anticholinergika der PRISCUS Liste mit den übrigen Anticholinergika verglichen.

Der deskriptive Vergleich zeigt, dass sowohl in der AgeCoDe- als auch in der WIdO-Stichprobe PRISCUS Anticholinergika wesentlich seltener verordnet werden als nicht-PRISCUS Anticholinergika. Dies ist positiv zu bewerten, da zum einen die Handlungsempfehlungen umgesetzt werden und zum anderen zumindest in dem AgeCoDe-Datensatz von den PRISCUS Anticholinergika ein höheres Risiko als von den nicht-PRISCUS Anticholinergika ausgeht (HR: 1,7 vs. 1,5). In der WIdO-Stichprobe ist hingegen kein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Klassifizierungen festzustellen (HR~1,4). Jedoch besteht ein Unterschied in der Einnahmehäufigkeit: Eine regelmäßige Einnahme geht mit einem höheren Risiko als eine gelegentliche Einnahme einher. Der Effekt bleibt auch nach Einführung der Lag-Time beständig.

Klassifiziert man die Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor, kommt es nur zu geringfügigen Unterschieden. In dem AgeCoDe-Datensatz haben die Anticholinergika mit der höchsten Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor ( $K_i < 100\text{nM}$ ) das höchste Risiko einer Demenzentwicklung im Vergleich zu den weniger affinen Anticholinergika ( $K_i > 100\text{nM}$ ) bzw. Anticholinergika ohne  $K_i$ -Wert-Information (HR: 1,9 vs. 1,8 vs. 1,3). Der Unterschied ist jedoch zwischen den ersten beiden Unterteilungen nicht groß. In der WIdO-Stichprobe ist in der Kategorie der regelmäßigen Einnahme kein Unterschied zwischen den ersten beiden Klassifizierungen zu erkennen (HR: ~1,5). Das Risiko von Anticholinergika ohne bekannte  $K_i$ -Werte liegt bei ~1,2. Auch nach Einführung der Lag-Time bleibt das Risiko bestehen.



## DISKUSSION

Insgesamt erhöhen Anticholinergika in beiden Studien das Risiko eine Demenz zu entwickeln. In dem AgeCoDe-Datensatz wurde ein höheres Risiko festgestellt als in der WIdO-Stichprobe. Jedoch wurden auch unterschiedliche Kovariablen in die Analysen eingeschlossen, so dass ein direkter Vergleich nur schwer möglich ist. Dennoch geht auch aus der WIdO-Stichprobe ein 1,5-fach erhöhtes Risiko von einer Anticholinergika Exposition aus. Die Analysen bestätigen, dass die Klassifikation der Anticholinergika keine eindeutigen Aussagen zulassen: Während in AgeCoDe die Ergebnisse der Anticholinergika-Analysen klassifiziert nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor hypothesenbasiert von der höchsten Kategorie das größte Risiko ausgeht, das dann absteigend schwächer wird, zeigt sich in der WIdO-Stichprobe kein nennenswerter Unterschied innerhalb der ersten beiden Kategorien.

Weitere Analysen mit einem anderen Cut-Off oder spezifischeren Unterklassifizierungen könnten mehr Aufschluss über den Zusammenhang zwischen der M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität (der Anticholinergika) und einer inzidenten Demenz geben. Dies war aufgrund der Stichprobengröße leider nicht möglich.

### 7. Zusammenfassung

Die Auswirkungen einer Psychopharmaka- bzw. Anticholinergika-Exposition auf die Entwicklung dementieller Erkrankungen sind nicht eindeutig geklärt. Während in der Literatur Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer Anticholinergika-Einnahme und einer Demenzerkrankung gegeben sind, wird eine Exposition mit Benzodiazepinen (BDZ), Neuroleptika und Antidepressiva kontrovers im Zusammenhang mit einer dementiellen Erkrankung diskutiert.

Allen vier Medikamentenklassen ist gemein, dass sie als potenziell inadäquate Medikamente für Ältere auf der PRISCUS-Liste stehen. Die Begründung dafür reicht von „ZNS-UAWs“ (Trampisch, 2010) bis hin zu einer expositionsbedingten geringeren kognitiven Leistung (vgl. ebd.).

Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Exposition mit (PRISCUS/nicht-PRISCUS) Psychopharmaka sowie Anticholinergika und der Inzidenz dementieller Erkrankungen bei älteren Personen ab 75 Jahren war das Ziel der vorliegenden Arbeit. Die Analyse der Anticholinergika ging über die Einteilung nach PRISCUS/nicht-PRISCUS hinaus. Hier wurde zusätzlich die Hypothese nach der Schwere der UAW abhängig von der Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor untersucht.

Für die Analysen wurden Daten der AgeCoDe-Studie (BL-FU4) sowie eine Stichprobe der AOK (2004-2011), die wir vom WIdO zur Verfügung gestellt bekommen haben, ausgewertet. Mit Hilfe von ATC- Codes konnte das Vorhandensein der jeweiligen Medikamentengruppe in den Datensätzen abgefragt werden. Die Berechnung von Hazard-Ratios für inzidente Demenz erfolgte mit dem time dependent Cox proportional Modell. Neben der Medikamenten-Exposition wurden das Alter und das Geschlecht als Kovariaten berücksichtigt (Bildung und ApoE4 Status nur in AgeCoDe). Als Komorbiditäten wurden Depression, Schlaganfall, Diabetes und Kardiopathie in das Modell aufgenommen.

Die Untersuchungen ergaben, dass der regelmäßige Konsum von langwirksamen PRISCUS-BDZ auf einen statistischen Zusammenhang zu einer Demenzentwicklung hindeutet. Eine unregelmäßige Einnahme dieser Medikamente hat hingegen keinen Einfluss. Langwirksame nicht-PRISCUS-BDZ zeigen keine Assoziation.

Auch eine Exposition mit Neuroleptika geht mit einem erhöhten Demenzrisiko einher. Nicht-PRISCUS Neuroleptika sind mit einem leicht höheren Risiko als PRISCUS-Neuroleptika assoziiert. PRISCUS-Neuroleptika werden jedoch in dem AgeCoDe-Datensatz fünf-Mal seltener verschrieben als nicht-PRISCUS Neuroleptika. Sowohl bei PRISCUS als auch nicht-PRISCUS Neuroleptika ist eine regelmäßige Einnahme mit einem höheren Risiko als eine gelegentliche Einnahme verbunden. Bei der Verordnung von Neuroleptika sollten die

## ZUSAMMENFASSUNG

Empfehlungen der PRISCUS-Liste und die der Deutschen Gesellschaft für soziale Psychiatrie e.V. berücksichtigt werden: Der Neuroleptika-Gebrauch sollte so gering wie möglich gehalten werden.

Die Anwendung von trizyklischen PRISCUS-Antidepressiva erhöht das Risiko einer Demenzentwicklung stärker als die Einnahme von nicht-PRISCUS TZA. Die Auswertung für PRISCUS MAO-Antidepressiva konnte aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht gewertet werden. Nicht-PRISCUS MAO-Antidepressiva erhöhen das Risiko einer inzidenten Demenz um das Zweifache. In der WIdO-Stichprobe gehen sowohl PRISCUS als auch nicht-PRISCUS-SSRI mit einem erhöhten Demenzrisiko einher. Dennoch geht von den nicht-PRISCUS-SSRI ein höheres Risiko aus. Antidepressiva, die nicht den o.g. Gruppen zuzuordnen sind, wie bspw. homöopathische und anthroposophische Antidepressiva oder auch pflanzliche Antidepressiva stehen im Gegensatz zu der WIdO-Stichprobe in dem AgeCoDe-Datensatz in keinem Zusammenhang zu einer Demenzentwicklung. Insgesamt zeigt sich kein eindeutiger Trend, dass PRISCUS-Antidepressiva schädlicher als nicht-PRISCUS Antidepressiva sind. Ebenso ist keine eindeutige Aussage über die Verordnungshäufigkeit von PRISCUS/nicht-PRISCUS Antidepressiva möglich: Während SSRI wesentlich häufiger verordnet werden, wenn sie nicht auf der PRISCUS-Liste stehen, werden trizyklische Antidepressiva der PRISCUS-Liste häufiger gegeben als nicht-PRISCUS TZA. Ein regelmäßiger Gebrauch geht mit einem höheren Risiko als eine gelegentliche Exposition einher. Hinweise auf eine protektive Wirkung von Antidepressiva sind nicht gegeben.

Insgesamt erhöhen Anticholinergika das Risiko, eine Demenz zu entwickeln. PRISCUS Anticholinergika werden wesentlich seltener verordnet als nicht-PRISCUS Anticholinergika. In dem AgeCoDe-Datensatz geht von den PRISCUS Anticholinergika ein höheres Risiko als von den nicht-PRISCUS Anticholinergika aus. In der WIdO-Stichprobe ist kein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Klassifizierungen festzustellen. Eine regelmäßige Einnahme geht mit einem höheren Risiko einer Demenz einher, als eine gelegentliche Einnahme.

Klassifiziert man die Anticholinergika nach ihrer Affinität zum  $M_1$ -Rezeptor, kommt es nur zu geringfügigen Unterschieden: In den AgeCoDe-Analysen tragen Anticholinergika mit der höchsten Affinität zum  $M_1$ -Rezeptor ( $K_i < 100$  nM) auch zum höchsten Risiko einer Demenzentwicklung im Vergleich zu den weniger affinen Anticholinergika ( $K_i > 100$  nM) bzw. Anticholinergika ohne  $K_i$ -Wert-Information bei. Der Unterschied ist jedoch zwischen den ersten beiden Unterteilungen nicht sehr groß. In der WIdO-Stichprobe ist in der Kategorie der regelmäßigen Einnahme kein Unterschied zwischen den ersten beiden Klassifizierungen zu erkennen.

## 8. Literatur

- Abd ElHafeez S, Torino C, D'Arrigo G, Bolignano D, Provenzano F, Mattace-Raso F, Tripepi G (2012) An overview on standard statistical methods for assessing exposure-outcome link in survival analysis (Part II): the Kaplan-Meier analysis and the Cox regression method. *Aging Clin Exp Res*, 24(3), 203-206.
- Acuna Castroviejo D, del Aguila CM, Fernandez B, Gomar MD, Castillo JL (1992) Characterization of ouabain high-affinity binding to rat cerebral cortex. Modulation by melatonin. *Eur J Pharmacol*, 226(1), 59-67.
- Aderhold V (2008) Zur Notwendigkeit und Möglichkeit minimaler Anwendung von Neuroleptika. URL:<https://www.dgsp-ev.de/psychopharmaka/neuroleptikadebatte/zur-notwendigkeit-und-moeglichkeit-minimaler-anwendung-von-neuroleptika.html> (Stand: 24.10.2018)
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2009) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevier.
- Altar CA, Marien MR (1988) [<sup>3</sup>H]vesamicol binding in brain: Autoradiographic distribution, pharmacology, and effects of cholinergic lesions. *Synapse*, 2, 486-493.
- Altman DG, De Stavola BL (1994) Practical problems in fitting a proportional hazards model to data with updated measurements of the covariates. *Stat Med*, 13(4), 301-341.
- Amann U, Schmedt N, Garbe E (2012) Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*, 109(5), 69-75.
- Anagnostaras SG, Murphy GG, Hamilton SE, Mitchell SL, Rahnama NP, Nathanson NM, Silva AJ (2003) Selective cognitive dysfunction in acetylcholine M<sub>1</sub> muscarinic receptor mutant mice. *Nat Neurosci*, 6(1), 51-58.
- Andersohn F, Garbe E (2008) Pharmakoepidemiologische Forschung mit Routinedaten des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 51(10), 1135-1144.
- Andrawis JP, Hwang KS, Green AE, Kotlerman J, Elashoff D, Morra JH, Cummings JL, Toga AW, Thompson PM, Apostolova LG (2012) Effects of ApoE4 and maternal history of dementia on hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging*, 33(5), 856-866.
- Anonymus (2017) Die Alzheimersche Demenz. URL: [http://www.fz-juelich.de/ics/ics-6/DE/Forschung/Themen/06AlzheimerschenDemenz/AlzheimerschenDemenz\\_node.html](http://www.fz-juelich.de/ics/ics-6/DE/Forschung/Themen/06AlzheimerschenDemenz/AlzheimerschenDemenz_node.html) (Stand: 2.04.2017)
- Anonymus (2005) Anticholinergika. In der Therapie der überaktiven Blase beim älteren Patienten auf die Möglichkeit zentralnervöser Effekte achten. *Andrologien.info*, 3(Okt), 138.
- Arendt T (2004) Neurodegeneration and plasticity. *Int J Dev Neurosci* 22(7), 507-514.
- Attems J, Jellinger K (2013) Amyloid and tau: neither chicken nor egg but two partners in crime! *Acta Neuropathol*, 126(4), 619-621.
- Aydemir S, Aydemir I, Dirschedl P (1996) Survivalanalysen mit Berücksichtigung der zeitlichen Kovariablenentwicklung in klinischen Studien. *Sonderforschungsbereich*, 386(44).
- Bajaj T, Ramirez A, Thelen H (2018) Genetik der Alzheimer-Krankheit. *Medgen*, 30, 259-266
- Bakry NMS, El-Rashidy AH, Eldefrawi AT, Eldefrawi ME (1988) Direct actions of organophosphate anticholinesterases on nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors. *J Biochem Toxicol*, 3(4), 235-259.
- Barbui C, Gastaldon C, Cipriani A (2013) Benzodiazepines and risk of dementia: True association or reverse causation? *Epidemiol Psychiatr Sci*, 22, 307-308.

## LITERATUR

- Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217(4558), 408-414.
- Basler HD, Hesselbarth S, Kaluza G, Schuler M, Sohn W, Nikolaus T (2003) Komorbidität, Multimedikation und Befinden bei älteren Patienten mit chronischen Schmerzen. *Der Schmerz*, 17(4), 252-260.
- Bayer TA, Wirths O (2008) Alzheimer-Demenz. *Der Nervenarzt*, 79(3), 117-128.
- Beach TG, Walker DG, Potter PE, Sue LI, Fisher A (2001) Reduction of cerebrospinal fluid amyloid beta after systemic administration of M<sub>1</sub> muscarinic agonists. *Brain Res*, 905(1-2), 220-3.
- Beers MH (1997) Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*, 157(14), 1531-1536.
- Bell JS, Ahonen J, Lavikainen P, Hartikainen S (2013) Potentially inappropriate drug use among older persons in Finland: application of a new national categorization. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(3), 657-664.
- Berkeley JL, Gomez J, Wess J, Hamilton SE, Nathanson NM, Levey AI (2001) M<sub>1</sub> muscarinic acetylcholine receptors activate extracellular signal-regulated kinase in CA1 pyramidal neurons in mouse hippocampal slices. *Mol Cell Neurosci*, 18(5), 512-524.
- Berson SA, Yalow RS, Bauman A, Rothschild MA, Newerly K (1956) Insulin-I<sup>31</sup>I metabolism in human subjects: Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J Clin Invest*, 35, 170-190.
- Bickel H (2005) Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In Wallesch CW, Förstl H (Eds.), *Demenzen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B (2015) Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*, 14, 733-747.
- Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B (2014) Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *Bmj*, 349, g5205.
- Bolden C, Cusack B, Richelson E (1992) Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 260(2), 576-580.
- Boustani M, Hall KS, Lane KA, Aljadhey H, Gao S, Unverzagt F, Murray MD, Ogunniyi A, Hendrie H (2007) The Association Between Cognition and Histamine-2 Receptor Antagonists in African Americans. *J Am Geriatr Soc*, 55(8), 1248-1253.
- Braak H, Braak E, Bohl J, Reintjes R (1996) Age, neurofibrillary changes, A beta-amyloid and the onset of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 210(2), 87-90.
- Brodrick JE, Mathys ML (2016) Antidepressant Exposure and Risk of Dementia in Older Adults with Major Depressive Disorder. *J Am Geriatr Soc*, 64(12), 2517-2521.
- Bubser M, Byun N, Wood MR, Jones CK (2012) Muscarinic receptor pharmacology and circuitry for the modulation of cognition. *Handb Exp Pharmacol*, 208, 121-166.
- Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. (2000) Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, 33(1), 95-130.
- Bühl A (2012) *SPSS 20 Einführung in die moderne Datenanalyse*. 13. überarb. Aufl. München: Pearson Deutschland GmbH.
- Bürger K, Neumann M, Padberg F (2003) Neurodegenerative Demenzen. In Hampel H, Padberg F, Möller HJ (Ed.). *Alzheimer-Demenz-Klinische Verläufe, diagnostische Möglichkeiten, moderne Therapiestrategien*. Stuttgart: wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

## LITERATUR

- Bymaster FP, Felder CC, Tzavara E, Nomikos GG, Calligaro DO, McKinzie DL (2003) Muscarinic mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(7), 1125-1143.
- Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT (2001) Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol*, 25(6), 871-880.
- Bymaster FP, Falcone JF (2000) Decreased binding affinity of olanzapine and clozapine for human muscarinic receptors in intact clonal cells in physiological medium. *Eur J Pharmacol*, 390(3), 245-8.
- Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, Falcone JF, Eckols K, Truex LL, Foreman MM, Lucaites VL, Calligaro DO (1999) Antagonism by olanzapine of dopamine D1, serotonin<sub>2</sub>, muscarinic, histamine H1 and alpha 1-adrenergic receptors in vitro. *Schizophr Res*, 37(1), 107-22.
- Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, Schubert CC, Munger S, Fick D, Miller D, Gulati R (2009) The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*, 2009(4), 225-233.
- Cancelli I, Beltrame M, D'Anna L, Gigli GL, Valente M (2009) Drugs with anticholinergic properties: a potential risk factor for psychosis onset in Alzheimer's disease? *Expert Opin Drug Saf*, 8(5), 549-557.
- Canonica GW, Blaiss M (2011) Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ J*, 4(2), 47-53.
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR (2006) The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*, 46(12), 1481-6.
- Caulfield MP, Birdsall NJ (1998) International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*, 50(2), 279-290.
- Caulfield MP (1993) Muscarinic receptors--characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther*, 58(3), 319-79.
- Caulfield MP, Birdsall NJ (1998) Classification of muscarinic acetylcholine receptors. In: *International Union of Pharmacology XVII*. *Pharmacol Rev*, 50(2), 279-90.
- Caulfield MP (1993) Muscarinic receptors--characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther*, 58(3), 319-379.
- Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G (2008) Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*, 56(7), 1333-41.
- Cummings JL (2004) Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 351(1), 56-67.
- Cummings JL (2000) Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry*, 157(1), 4-15.
- Dahl SG, Hough E, Hals P-A (1986) Phenothiazine drugs and metabolites: Molecular conformation and dopaminergic, alpha adrenergic and muscarinic cholinergic receptor binding. *Biochem Pharmacol*, 35(8), 1263-1269.
- Dazzan P, Morgan KD, Orr K, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, Murray RM (2005) Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP study. *Neuropsychopharmacol*, 30(4), 765-774.

## LITERATUR

- de Barry J, Liegeois CM, Janoshazi A (2010) Protein kinase C as a peripheral biomarker for Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 45(1), 64-69.
- Diefenbach K, Arold G, Wollny A, Schwantes U, Haselmann J, Roots I (2005) Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged  $\geq 50$  years. *BJU Int*, 95(3), 346-349.
- Doblhammer G, Schulz A, Steinberg J, Ziegler U (2012) *Demografie der Demenz*. Bern: Hans Huber.
- Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Kirchner M, Hartmann N, Bürkle T, Maas R (2013) Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: the role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int*, 110(13), 213-219.
- Drummond AH, Hughes PJ, Ruiz-Larrea F, Joels LA (1989) Use of Receptor Antagonists in Elucidating the Mechanism of Action of TRH in GH3 Cells. *Ann N Y Acad Sci*, 553(1), 197-204.
- Durán C, Azermai M, Vander Stichele R (2013) Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(7), 1485-1496.
- Durieux ME (1995) Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg*, 81(1), 57-62.
- Eckert A, Müller WE (2012) *Pharmakologische Grundlagen*, In: Gründer G, Benkert O (Hrsg.), *Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin: Springer.
- Edelstein B, Grellmann S (2013) Welche Abschlüsse erreichten Schüler früher und heute? Bevölkerung in Deutschland nach Geburtsjahren und allgemeinbildenden Schulabschlüssen (2010). URL: <http://www.bpb.de/gesellschaft/bildung/zukunftsbildung/159282/welche-abschluesse-erreichten-schueler-frueher-und-heute> (Stand: 2.10.2018).
- Edwards IR, Aronson JK (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356(9237), 1255-1259.
- Eisele M, Zimmermann T, Köhler M, Wiese B, Hesel K, Tebarth F, Weeg D, Olbrich J, Pentzek M, Fuchs A, Weyerer S, Werle J, Leicht H, König HH, Lupp M, Heller SR, Maier W, Scherer M, AgeCoDe Study Group (2012) Influence of social support on cognitive change and mortality in old age: results from the prospective multicentre cohort study AgeCoDe. *BMC Geriatrics*, 12(1), e9.
- Eulenburg CHz (2009) *Überleben, Progredienz und Tod: Multistate-Modelle zur Analyse konkurrierender und nachzeitiger Ereignisse*. Dissertation, Universität Hamburg.
- Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso, M, Kasper S (2012) Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*, 26(12), 1033-1049.
- Fastbom J, Forsell Y, Winblad B (1998) Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12(1), 14-17.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH (2003) Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*, 163(22), 2716-2724.
- Fisher A (2012) Cholinergic modulation of amyloid precursor protein processing with emphasis on M<sub>1</sub> muscarinic receptor: perspectives and challenges in treatment of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 120 Suppl 1, 22-33.
- Fiss T, Thyrian JR, Fendrich K, van den Berg N, Hoffmann W (2013) Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28(2), 173-181.

## LITERATUR

- Fox C, Livingston G, Maidment ID, Coulton S, Smithard DG, Boustani M, Katona C (2011) The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia-the LASER-AD study. *Age Ageing*, 40(6), 730-735.
- Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, Coulton S, Katona C, Boustani MA, Brayne C (2011) Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*, 59(8), 1477-1483.
- Frölich L (2010) S3-Leitlinie „Demenzen“: Symptomatische Therapie der Demenzen. *Der Nervenarzt*, 81(7), 796-806.
- Galvin JE, Powlishta KK, Wilkins K, Et Al (2005) Predictors of preclinical alzheimer disease and dementia: A clinicopathologic study. *Arch Neurol*, 62(5), 758-765.
- Gao Y, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L, Xiu Y, Chen L, Lu W, Huang C, Tang Y, Xiao Q (2013) Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 28(5), 441-449.
- Geerts H, Guillaumat PO, Grantham C, Bode W, Anciaux K, Sachak S (2005) Brain levels and acetylcholinesterase inhibition with galantamine and donepezil in rats, mice, and rabbits. *Brain Res*, 1033(2), 186-193.
- Goepel M, Steinwachs KC (2007) Wie beeinflussen Medikamente zur Therapie der Harninkontinenz die Gehirnfunktion beim älteren Menschen? *Der Urologe*, 46(4), 387-392.
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B (2016) Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *J Alzheimers Dis*, 54(2), 801-808.
- Gothe H (2008) Pharmakoepidemiologie: Nutzung der Arzneimittelverordnungsdaten. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 51(10), 1145-1154.
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, Yu O, Crane PK, Larson EB (2015) Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*, 175(3), 401-407.
- Gray NM, Contreras PC, Allen SE, Taylor DP (1990) H1 antihistamines interact with central sigma receptors. *Life Sci*, 47(2), 175-180.
- Gregori-Puigjané E, Setola V, Hert J, Crews BA, Irwin JJ, Lounkine E, Marnett L, Roth BL, Shoichet BK (2012) Identifying mechanism-of-action targets for drugs and probes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(28), 11178-83
- Gürtler K, Szecey A, Stöhr H (1997) Psychometrische Demenzdiagnostik in der klinischen Praxis der Gerontopsychiatrie. *Z Gerontol Geriatr*, (30), 281-285.
- Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, Brettschneider C, König HH, Werle J, Weyerer S, Luppa M, Riedel-Heller SG, Fuchs A, Pentzek M, Weeg D, Bickel H, Broich K, Jessen F, Maier W, Scherer M (2014) Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *EUR ARCH PSY CLIN N*, 265(5), 419-428.
- Hall H, Ogren SO (1981) Effects of antidepressant drugs on different receptors in the brain. *Eur J Pharmacol*, 70(3), 393-407.
- Hammer R, Berrie CP, Birdsall NJ, Burgen AS, Hulme EC (1980) Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature*, 283(5742), 90-92.
- Hampel H, Padberg F, Möller HJ (Hrsg.) (2003) Alzheimer-Demenz. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 14-27.
- Han L, Agostini JV, Allore HG (2008) Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 56(12), 2203-10.



## LITERATUR

- Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M (2001) Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*, 161(8), 1099-1105.
- Han L, McCusker J, Cole M, Capek R, Abrahamowicz M (2011) Antidepressant Use and Cognitive Functioning in Older Medical Patients with Major or Minor Depression: a prospective cohort study with database linkage. *J Clin Psychopharmacol*, 31(4), 429-435.
- Hasford J, Schubert I, Garbe E, Dietlein G, Glaeske G (2004) Memorandum zu Nutzen und Notwendigkeit pharmakoepidemiologischer Datenbanken in Deutschland. GEK Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse(33) Asgard-Verlag.
- Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA (2001) Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am J Epidemiol*, 153(2), 132-136.
- Heckelmann, (2004) Demenz oder Delir? Eine häufige Differentialdiagnose bei älteren Patienten. *Med Klin*, 99(2), 77–88.
- Hirose H, Aoki I, Kimura T, Fujikawa T, Numazawa T, Sasaki K, Sato A, Hasegawa T, Nishikibe M, Mitsuya M, Ohtake N, Mase T, Noguchi K (2001) Pharmacological properties of (2R)-N-[1-(6-aminopyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-2-[(1R)-3,3-difluorocyclopentyl]-2-hydroxy-2-phenylacetamide: a novel muscarinic antagonist with M(2)-sparing antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 297(2), 790-7.
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V (2011) Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 68(2), 128-137.
- Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G (2007) Wie häufig sind Verordnungs- und Abgabedatum von Arzneimitteln in Routinedaten korrekt erfasst? *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 50(11), 1418-1423.
- Hoffmann W, Bobrowski C, Fendrich K (2008) Sekundärdatenanalyse in der Versorgungsepidemiologie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 51(10), 1193-1201.
- Holsboer F, Gründer G, Benkert O (2008) *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA (2010) Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*, 107(31-32), 543-551.
- Hootman SR, Ernst SA (1981) Characterization of muscarinic acetylcholine receptors in the avian salt gland. *J Cell Biol*, 91(3), 781-9.
- Hori K, Konishi K, Watanabe K, Uchida H, Tsuboi T, Moriyasu M, Tominaga I, Hachisu M, (2011) Influence of anticholinergic activity in serum on clinical symptoms of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiol*, 63(3), 147-153.
- Huang F, Buchwald P, Browne CE, Farag HH, Wu WM, Ji F, Hochhaus G, Bodor N (2001) Receptor binding studies of soft anticholinergic agents. *AAPS PharmSci*, 3(4), 44-56.
- Hulme EC, Birdsall NJ, Buckley NJ (1990) Muscarinic receptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 30, 633-673.
- Husa AP, Moilanen J, Murray GK, Marttila R, Haapea M, Rannikko I, Barnett JH, Jones PB, Isohanni M, Remes AM, Koponen H, Miettunen J, Jääskeläinen E (2017) Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry Res*, 247, 130-138.

## LITERATUR

- Hustveit O (1994) Binding of fentanyl and pethidine to muscarinic receptors in rat brain. *Jpn J Pharmacol*, 64(1), 57-59.
- Iglseder B (2014) Sekundäre Demenzen. *psychopraxis. neuropraxis*, 17(1), 20-25.
- Ishida Y, Mizukami M, Taniguchi T, Satake N, Fujiwara M, Shibata S (1990) Anticholinergic action of disopyramide in intestinal smooth muscle of the guinea pig: inhibition of muscarinic receptors (M1 and M2). *Jpn J Pharmacol*, 52(2), 363-70.
- Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ (2013) Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12(2), 207-16.
- Jaehde U, Radziwill R, Kloft C (Hrsg.) (2017) *Klinische Pharmazie. Grundlagen und Anwendungen*. 4. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft (WVG).
- Janhsen K, Strube H, Starker A In: Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2008) *Hypertonie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. in Themenheft 43 . RKI, Berlin
- Jellinger K (2012) Neuropathological subtypes of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 123(1), 153-154.
- Jellinger K (2010) Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *J Cell Mol Med*, 14(3), 457-487.
- Jellinger K (2009) Alzheimer's disease: a challenge for modern neuropathobiology. *Acta Neuropathol*, 118(1), 1-3.
- Jellinger K (2006) Alzheimer 100 – highlights in the history of Alzheimer research. *J Neural Transm*, 113(11), 1603-1623.
- Jellinger K (2005) Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - Eine aktuelle Übersicht. *J Neurol Neurosurg, Psychiatrie*, 6(1), 9-18.
- Jellinger K (2001) Cell death mechanisms in neurodegeneration. *J Cell Mol Med*, 5(1), 1-17.
- Jellinger K (1999) What is new in degenerative dementia disorders? *Wien Klin Wochenschr*, 111(17), 682-704.
- Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL (2008) N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacol*, 33(10), 2303-2312.
- Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M, Bickel H, Pentzek M, Riedel-Heller S, Wagner M, Weyerer S, Wiese B, Den Bussche H, Broich K, Maier W (2010) Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 260(2), 111-115.
- Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kölsch H, Luck T, Mösch E, van den Bussche H, Wagner M, Wollny A, Zimmermann T, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Romberg HP, Weyerer S, Kaduszkiewicz H, Maier W, Bickel H (2010) Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 67(4), 414-422.
- Jessen F, Wiese B, Bickel H, Eiffländer-Gorfer S, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, Köhler M, Luck T, Mösch E, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Wagner M, Weyerer S, Maier W, van den Bussche H, AgeCoDe Study Group (2011) Prediction of dementia in primary care patients. *PLoS One*, 6(2), e16852.
- Jessen F, Wiese B, Cvetanovska G, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, Kölsch H, Luck T, Mösch E, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Werle J, Weyerer S, Zimmermann T, Maier W, Bickel H (2007) Patterns of subjective memory impairment in the elderly: association with memory performance. *Psychol Med*, 37(12), 1753-1762.

## LITERATUR

- Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Luck T, Fuchs A, Weyerer S, Werle J, van den Bussche H, Scherer M, Maier W, Wagner M, German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (2014) AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement*, 10(1), 76-83. Epub 2013 Jan 30.
- Ji F, Wu W, Dai X, Mori N, Wu J, Buchwald P, Bodor N (2005) Synthesis and pharmacological effects of new, N-substituted soft anticholinergics based on glycopyrrolate. *J Pharm Pharmacol*, 57(11), 1427-35.
- Jöhren K (2004) Der muskarinerge M2-Rezeptor- Theoretische Betrachtungen des Bindungsmodus orthosterischer und allosterischer Liganden. Dissertation, Heinrich-Heine University, Düsseldorf.
- Jongbloed W, Bruggink KA, Kester MI, Visser PJ, Scheltens P, Blankenstein MA, Verbeek MM, Teunissen CE, Veerhuis R (2014) Amyloid- $\beta$  oligomers relate to cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 45(1), 35-43.
- Kalvass JC, Maurer TS, Pollack GM (2007) Use of Plasma and Brain Unbound Fractions to Assess the Extent of Brain Distribution of 34 Drugs: Comparison of Unbound Concentration Ratios to in Vivo P-Glycoprotein Efflux Ratios. *Drug Metab Dispos*, 35(4), 660-666.
- Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA; CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64(6), 633-647.
- Kersten H, Molden E, Willumsen T, Engedal K, Bruun Wyller T (2013) Higher anticholinergic drug scale (ADS) scores are associated with peripheral but not cognitive markers of cholinergic blockade. Cross sectional data from 21 Norwegian nursing homes. *Br J Clin Pharmacol*, 75(3), 842-849.
- Kessing LV, Sondergard L, Forman JL, Andersen PK (2009) Antidepressants and dementia. *J Affect Disord*, 117(1-2), 24-9.
- Khoza K (2004) Characterisation of the  $\alpha$ 2A-adrenoceptor antagonism by mirtazapine and its modifying effects on receptor signalling. Published Dissertation, North-West University (Potchefstroom campus), Potchefstroom.
- Kim DS, Heo SI, Lee SH (2010) Development of a list of potentially inappropriate drugs for the korean elderly using the delphi method. *Healthc Inform Res*, 16(4), 231-252.
- Kim JA, Kim M, Kang SM, Lim, K T, Kim TS, Kang JY (2014) Magnetic bead droplet immunoassay of oligomer amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease using micro-pillars to enhance the stability of the oil-water interface. *Biosens Bioelectron*, 67, 724-732.
- Kleinschmidt S, Ziegeler S, Bauer C (2005) Cholinesterasehemmer: Stellenwert in Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. *Anaesthesist* 54(8), 791-799.
- Klinkenberg I (2012) Muscarinic M1 receptor modulation of cognition using a translational approach. Relevance for dementia and schizophrenia. Dissertation, Universitaire Pers Maastricht.
- Knopf H, Grams D (2013) Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 868-877.
- Koch M (2006) Neuropharmakologie. In Förstl H, Hautzinger M, Roth G. (Hrsg.), *Neurobiologie psychischer Störungen* (pp. 177-219): Springer Berlin Heidelberg.

## LITERATUR

- Köhr G (2008) Prinzipien neuronaler Signalketten, in Handbuch der Psychopharmakotherapie, Holsboer F, Gründer G, Benkert O, (Hrsg). Berlin: Springer 71-78.
- Kovacs I, Yamamura HI, Waite SL, Varga EV, Roeske WR (1998) Pharmacological comparison of the cloned human and rat M2 muscarinic receptor genes expressed in the murine fibroblast (B82) cell line. *J Pharmacol Exp Ther*, 284(2), 500-507.
- Krejci A, Tucek, S (2002) Quantitation of mRNAs for M(1) to M(5) subtypes of muscarinic receptors in rat heart and brain cortex. *Mol Pharmacol*, 61(6), 1267-1272.
- Kretzschmar HA, Neumann M (2000) Die neuropathologische Diagnostik neurodegenerativer und demenzieller Krankheiten. *Der Pathologe*, 21(5), 364-374.
- Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, Jayathilake K, Meltzer HY, Roth BL (2003) H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacol*, 28(3), 519-526.
- Kubo, N, Shirakawa, O, Kuno, T, Tanaka, C (1987) Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol*, 43(3), 277-282.
- Kubo T, Fukuda K, Mikami A, Maeda A, Takahashi H, Mishina M, Haga T, Haga K, Ichiyama A, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Hirose T, Numa S (1986) Cloning, sequencing and expression of complementary DNA encoding the muscarinic acetylcholine receptor. *Nature*, 323(6087), 411-416.
- Kukolja J, Thiel CM, Fink GR (2009) Cholinergic stimulation enhances neural activity associated with encoding but reduces neural activity associated with retrieval in humans. *J Neurosci*, 29(25), 8119-8128.
- Laduron PM, Wimp MV, Leysen JE (1979) STEREOSPECIFIC IN VITRO BINDING OF [3H]DEXETIMIDE TO BRAIN MUSCARINIC RECEPTORS. *J Neurochem*, 32(2), 421-427.
- Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Begaud B, Moore N (2009) The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing*, 38(2), 226-228.
- Lampela P, Lavikainen P, Garcia-Horsman JA, Bell JS, Huupponen R, Hartikainen S (2013) Anticholinergic Drug Use, Serum Anticholinergic Activity, and Adverse Drug Events Among Older People: A Population-Based Study. *Drugs Aging*, 30(5), 321-30.
- Laroche ML, Charmes JP, Merle L (2007) Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*, 63(8), 725-731.
- Laux G, Dietmaier O (2009) Psychopharmaka. Ein Ratgeber für Betroffene und Angehörige. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Lazareno S, Buckley NJ, Roberts FF (1990) Characterization of muscarinic M4 binding sites in rabbit lung, chicken heart, and NG108-15 cells. *Mol Pharmacol*, 38(6), 805-815.
- Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J., Fabrigoule C, Fourrier-Reglat A (2005) Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*, 59(2), 143-151.
- Levey AI, Kitt CA, Simonds WF, Price, DL, Brann MR (1991) Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci*, 11(10), 3218-3226.
- Leysen JE, Gommeren W (1986) Drug-receptor dissociation time, new tool for drug research: Receptor binding affinity and drug-receptor dissociation profiles of serotonin-S2, Dopamine-D2, histamine-H1 antagonists, and opiates. *Drug Dev Res*, 8(1-4), 119-131.

## LITERATUR

- Leysen JE, Awouters F, Kennis L, Laduron PM, Vandenberg J, Janssen PAJ (1981) Receptor binding profile of R 41 468, A novel antagonist at 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Life Sci*, 28(9), 1015-1022.
- Lin SC, Olson KC, Okazaki H, Richelson E (1986) Studies on muscarinic binding sites in human brain identified with [<sup>3</sup>H]pirenzepine. *J Neurochem*, 46(1), 274-279.
- Liu H, Farley JM (2005) Effects of first and second generation antihistamines on muscarinic induced mucus gland cell ion transport. *BMC Pharmacol*, 5, 8.
- Luck T, Lupp M, Sieber J, Schomerus G, Werner P, König HH, Riedel-Heller SG (2012) Attitudes of the German general population toward early diagnosis of dementia--results of a representative telephone survey. *PLoS One*, 7(11), e50792.
- Luck T, Lupp M, Wiese B, Maier W, van den Bussche H, Eisele M, Jessen F, Weeg D, Weyerer S, Pentzek M, Leicht H, Koehler M, Tebarth F, Olbrich J, Eifflaender-Gorfer S, Fuchs A, Koenig HH, Riedel-Heller SG; AgeCoDe Study Group (2012) Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment--results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 20(11), 943-954.
- Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M, Wiese B, Koelsch H, van den Bussche H, Abholz HH, Moesch E, Gorfer S, Angermeyer MC, Maier W, Weyerer S; AgeCoDe group (2007) Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24(4), 307-316.
- Lüllmann H, Mohr, K. Wehling M, Hein L (2016) *Pharmakologie und Toxikologie*. 18. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Luna-Muñoz J, Harrington CR, Wischik CM, Flores-Rodríguez P, Avila J, Zamudio SR, , Raúl Mena Fidel De la Cruz, Meraz-Ríos MA, Floran-Garduño B (2013) Phosphorylation of Tau Protein Associated as a Protective Mechanism in the Presence of Toxic, C-Terminally Truncated Tau in Alzheimer's Disease, *Understanding Alzheimer's Disease*, Inga Zerr, IntechOpen, DOI: 10.5772/54228. Available from: <https://www.intechopen.com/books/understanding-alzheimer-s-disease/phosphorylation-of-tau-protein-associated-as-a-protective-mechanism-in-the-presence-of-toxic-c-termi>
- Lupp M, Riedel-Heller SG, Stein J, Leicht H, König HH, van den Bussche H, Maier W, Scherer M, Bickel H, Mösch E, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Eisele M, Jessen F, Tebarth F, Wiese B, Weyerer S; AgeCoDe study group (2012) Predictors of institutionalisation in incident dementia--results of the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe study). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 33(4), 282-288.
- Maier W, Jessen F, Schneider F, Deuschl G, Spottke A, Reichmann H (2010) S3-Leitlinie »Demenzen« Langversion (B). In *Diagnose- und Behandlungsleitlinie Demenz*. Heidelberg-Berlin: Springer. 9-27.
- Maier W, Schulz JB, Weggen S, Wolf S (2011) *Alzheimer & Demenzen verstehen*. Diagnose, Behandlung, Alltag, Betreuung. Trias.
- Mandelkow EM, Mandelkow E (1998) Tau in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol*, 8, 425-427.
- Mansfield KJ, Chandran JJ, Vaux KJ, Millard RJ, Christopoulos A, Mitchelson FJ, Burcher E. (2009) Comparison of receptor binding characteristics of commonly used muscarinic antagonists in human bladder detrusor and mucosa. *J Pharmacol Exp Ther*, 328(3), 893-899.

## LITERATUR

- Mazanetz MP, Fischer PM (2007) Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 6(6), 464-479.
- McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC (1997) Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Cmaj*, 156(3), 385-391.
- Medeiros R, Kitazawa M, Caccamo A, Baglietto-Vargas D, Estrada-Hernandez T, Cribbs DH, Fisher A, LaFerla FM (2011) Loss of muscarinic M1 receptor exacerbates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Am J Pathol*, 179(2), 980-991.
- Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH, Levey AI (1983) Central cholinergic pathways in the rat: An overview based on an alternative nomenclature (Ch1–Ch6). *Neuroscience*, 10(4), 1185-1201.
- Michal P, Lys'iková M, El-Fakahany EE, Tuc'ek S (1999) Clozapine interaction with the M2 and M4 subtypes of muscarinic receptors. *Eur J Pharmacol*, 376(1-2), 119-125.
- Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA (2014) Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*, 6, 37-48.
- Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S (2004) Association of Anticholinergic Load With Impairment of Complex Attention and Memory in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161(1), 116-124.
- Miyakawa T, Yamada M, Duttaroy A, Wess J (2001) Hyperactivity and intact hippocampus-dependent learning in mice lacking the M1 muscarinic acetylcholine receptor. *J Neurosci*, 21(14), 5239-5250.
- Mohr K, Schmitz J, Schrage R, Tränkle C, Holzgrabe U (2012) Molekulare Allianz: von orthosterischen und allosterischen Liganden zu dualsterischen/bitopischen Agonisten G-Protein-gekoppelter Rezeptoren. *Angewandte Chemie*, 125(2), 530-538.
- Mori N, Buchwald P, Wu WM, Ji F, Hochhaus G, Bodor N (2006) Pharmacological effects of some newly developed soft anticholinergics and a receptor-binding QSAR study. *Pharmazie*, 61(2), 148-153.
- Müller W, Brunner H, Misgeld U (1989) Lithium discriminates between muscarinic receptor subtypes on guinea pig hippocampal neurons in vitro. *Neurosci Lett*, 100(1–3), 135-140.
- Naito R, Yonetoku Y, Okamoto Y, Toyoshima A, Ikeda K, Takeuchi M (2005) Synthesis and antimuscarinic properties of quinuclidin-3-yl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate derivatives as novel muscarinic receptor antagonists. *J Med Chem*, 48(21), 6597-6606.
- Nasu R, Matsuo H, Takanaga H, Ohtani H, Sawada Y (2000) Quantitative prediction of catalepsy induced by amoxapine, cinnarizine and cyclophosphamide in mice. *Biopharm Drug Dispos*, 21(4), 129-138.
- Neeper R, Richelson E, Nelson A (1991) Neuroleptic binding to muscarinic M2 receptors of normal human heart in vitro and comparison with binding to M1 and dopamine D2 receptors of brain. *Neuropharmacol*, 30(5), 527-529.
- Newman EL, Gupta K, Climer JR, Monaghan CK, Hasselmo ME (2012) Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. *Front Behav Neurosci*, 13(6), 24.
- Ninomiya T (2014) Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep*, 14(5), 487.
- Nyborg AC, Moll JR, Wegrzyn RD, Havas D, Hutter-Paier B, Feuerstein GG, Rudolph AS (2013) In Vivo and Ex Vivo Imaging of Amyloid-beta Cascade Aggregates with a Pronucleon Peptide. *J Alzheimers Dis*, 34(4), 957-967.
- Ohtake A, Saitoh C, Yuyama H, Ukai M, Okutsu H, Noguchi Y, Hatanaka T, Suzuki M, Sato S, Sasamata M, Miyata K (2007) Pharmacological characterization of a new

## LITERATUR

- antimuscarinic agent, solifenacin succinate, in comparison with other antimuscarinic agents. *Biol Pharm Bull*, 30(1), 54-58.
- Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A (1998) Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*, 147(6), 574-580.
- Owens JM, Knight DL, Nemeroff CB (2002) [Second generation SSRIS: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine]. *Encephale*, 28(4), 350-355.
- Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, Davenport TA, Hickie IB (2011) Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 11, 108.
- Park HY, Park JW, Song HJ, Sohn HS, Kwon JW (2017) The Association between Polypharmacy and Dementia: A Nested Case-Control Study Based on a 12-Year Longitudinal Cohort Database in South Korea. *PloS one*, 2(1), e0169463.
- Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Violi F, Mannucci PM (2013) Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging*, 30(2), 103-112.
- Perry EK, Kilford L, Lees AJ, Burn DJ, Perry RH (2003) Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol*, 54(2), 235-8.
- Peters N, Dichgans M (2010) Vaskuläre Demenz. *Der Nervenarzt*, 81(10), 1245-1255.
- Petersen R, Richelson E (1982) Anticholinergic activity of imipramine and some analogs at muscarinic receptors of cultured mouse neuroblastoma cells. *Psychopharmacol*, 76(1), 26-28.
- Pietrzik C, Behl C (2005) Concepts for the treatment of Alzheimer's disease: molecular mechanisms and clinical application. *Int J Exp Pathol*, 86(3), 173-185.
- Prüter C (2006) Demenz. In: Block F, Prüter C (Hrsg.). *Medikamentös induzierte neurologische und psychiatrische Störungen (361-383)*: Springer Berlin Heidelberg.
- Qiu C, Backman L, Winblad B, Aguero-Torres H, Fratiglioni L (2001) The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol*, 58(12), 2034-2039.
- Querfurth HW, LaFerla FM (2010) Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 362(4), 329-344.
- Rabitsch S (2014) Die CERAD-Testbatterie. *psychopraxis. neuropraxis*, 17(1), 30-33.
- Radtke R (2018) Inzidenz und Inzidenzrate von Demenzerkrankungen in Deutschland nach Alter 2016. URL.: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/328783/umfrage/inzidenz-und-inzidenzrate-von-demenzerkrankungen-in-deutschland-nach-altersgruppe/> (Stand: 21.01.2020)
- Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R (2015) Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. *Ann Neurol*, 77(2), 301-311.
- Reichel A (2006) The role of blood-brain barrier studies in the pharmaceutical industry. *Curr Drug Metab*, 7(2), 183-203.
- Richelson E, Souder T (2000) Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci*, 68(1), 29-39.
- Richelson E (1988) Neuroleptic binding to human brain receptors: relation to clinical effects. *Ann N Y Acad Sci*, 537, 435-442.

## LITERATUR

- Richelson E, Nelson A (1984) Antagonism by neuroleptics of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *Eur J Pharmacol*, 103(3-4), 197-204.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2005) Altersdemenz. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. in Themenheft 28 . Berlin: RKI.
- Roe CM, Anderson MJ, Spivack B (2002) Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc*, 50(5), 836-842.
- Roth BL (2013) National Institute of Mental Health psychoaktive Droge Screening Program (PDSP Database) Available from: <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php>.
- Roth BL, Lopez E, Patel S, Kroeze WK (2000) The Multiplicity of Serotonin Receptors: Uselessly Diverse Molecules or an Embarrassment of Riches? *Neuroscientist*, 6(4), 252-262
- Rudd K.M, Raehl CL, Bond CA, Abbruscato TJ, Stenhouse AC (2005) Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy*, 25(11), 1592-1601.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE (2008) The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*, 168(5), 508-513.
- Ruitenbergh A, Ott A, van Swieten JC, Hofman A, Breteler MM (2001) Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*, 22(4), 575-580.
- Sabbagh M, Cummings J (2011) Progressive cholinergic decline in Alzheimer's Disease: consideration for treatment with donepezil 23 mg in patients with moderate to severe symptomatology. *BMC Neurol*, 11, 21.
- Sangalli BC (1997) Role of the central histaminergic neuronal system in the CNS toxicity of the first generation H1-antagonists. *Prog Neurobiol*, 52(2), 145-57.
- Schädlich P, Niemann FM (1994) Pharmakoepidemiologie Teil I – Systeme zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Pharmazie in unserer Zeit*, 23(6), 340-344.
- Scherer M, Wagner HO, Lühmann D, Mücke-Borowski C, Schäfer I, Dubben HH, Hansen H, Thiesemann R, von Renteln-Kruse W, Hofmann W, Fessler J, van den Bussche H (2017) Multimorbidität S3-Leitlinie AWMF-Register-Nr. 053-047 DEGAM-Leitlinie Nr. 20, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
- Schimerlik MF, Searles RP (1980) Ligand interactions with membrane-bound porcine atrial muscarinic receptor(s). *Biochemistry*, 19(15), 3407-13.
- Schlegel J (2005) Neuropathologie der Demenzen. In: Wallesch CW, Förstl H (Hrsg.). Demenzen. Stuttgart: Georg Thieme.
- Schmitz J (2008) Synthese von Liganden muscarinergere Rezeptoren – Allosterische Modulatoren, bivalente Agonisten und Antagonisten. Dissertation. Universität Würzburg
- Schubert I, Hein R, Abbas S, Thürmann P (2012) Verordnungshäufigkeit von nichtretardiertem Nifedipin bei älteren Menschen: Betrachtung eines Wirkstoffes der PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl International*, 109(12), 215-219.
- Schubert I, Kupper-Nybelen J, Ihle P, Thürmann P (2013) Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 22(7), 719-727.
- Seeger T, Fedorova I, Zheng F, Miyakawa T, Koustova E, Gomeza J, Basile AS, Alzheimer C, Wess J (2004) M2 muscarinic acetylcholine receptor knock-out mice show deficits in behavioral flexibility, working memory, and hippocampal plasticity. *J Neurosci*, 24(45), 10117-10127.
- Siebert S, Elkeles B, Hempel G, Kruse J, Smollich M (2012) Die PRISCUS-Liste im klinischen Test: Praktikabilität und Vergleich mit internationalen PIM-Listen. *Z Gerontol Geriatr*, 46(1), 35-47.



## LITERATUR

- Sorman DE, Ronnlund M, Sundstrom A, Adolfsson R, Nilsson LG (2015) Social relationships and risk of dementia: a population-based study. *Int Psychogeriatr*, 27(8), 1391-9.
- Stanton T, Bolden-Watson C, Cusack B, Richelson E (1993) Antagonism of the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in CHO-K1 cells by antidepressants and antihistaminics. *Biochem Pharmacol*, 45(11), 2352-2354.
- Strobach D (2012) Klinisch relevante Interaktionen zwischen Analgetika und Psychopharmaka. *Arzneimitteltherapie*, (30), 83-92.
- Strom B (2005) What is Pharmacoepidemiology? In S. BL (Ed.), *Pharmacoepidemiology*. 4. Aufl., Wiley.
- Study RE (1980). Phenytoin inhibition of cyclic guanosine 3':5'-monophosphate (cGMP) accumulation in neuroblastoma cells by calcium channel blockade. *J Pharmacol Exp Ther*, 215(3), 575-581.
- Syvälähti EKG, Kunelius R, Laurén L (1988) Effects of Antiparkinsonian Drugs on Muscarinic Receptor Binding in Rat Brain, Heart and Lung. *Pharmacol Toxicol*, 62(2), 90-4.
- Takayanagi I, Konno F, Kusunoki M (1985) Some pharmacological effects of tizanidine on smooth muscle organs and  $\alpha$ 2-adrenoceptor. *Gen Pharmacol*, 16(5), 501-3.
- Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W (2016) The prevalence and incidence of diabetes in Germany—an analysis of statutory health insurance data on 65 million individuals from the years 2009 and 2010. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 177–82.
- Tales A, Bayer A, Krajcik S, Jellinger KA (2012) Mild cognitive impairment: beyond memory dysfunction. *Int J Alzheimers Dis*, 262305.
- Terry AV Jr, Buccafusco JJ (2003) The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther*, 306(3), 821-827.
- Thiem U, Hinrichs T, Müller CA, Holt-Noreiks S, Nagl A, Bucchi C, Trampisch U, Moschny A, Platen P, Penner E, Junius-Walker U, Hummers-Pradier E, Theile G, Schmiedl S, Thürmann PA, Scholz S, Greiner W, Klaußen-Mielke R, Pientka L, Trampisch HJ (2011) Voraussetzungen für ein neues Versorgungsmodell für ältere Menschen mit Multimorbidität: Ergebnisse und Schlussfolgerungen aus 3-jähriger Forschung im PRISCUS-Verbund. *Z Gerontol Geriatr*, 44(2), 101-112.
- Thiem U (2012) Potenziell inadäquate Medikation: Qualität der Arzneimitteltherapie bei Älteren [Potentially inappropriate medication: the quality of pharmacotherapy in the elderly]. *Der Internist*, 53(9), 1125-1130.
- Thürmann PA, Schmiedl S (2011) Pharmakotherapie alter Patienten. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 106(1), 16-23.
- Tolnay M, Probst A (1999) REVIEW: tau protein pathology in Alzheimer's disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 25(3), 171-187.
- Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M, Lavikainen P, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S (2013) Use of existing data sources in clinical epidemiology: Finnish health care registers in Alzheimer's disease research - the Medication use among persons with Alzheimer's disease (MEDALZ-2005) study. *Clin Epidemiol*, 5, 277-285.
- Trampisch HJ (2018) PRISCUS. URL: <http://priscus.net/content.php?menuid=1&pos=1&sid=6b767430313532333933303031353436343235373335&kvt0152393001546425735=11234410d54087e18abb8331f6a9fb9b> (Stand: 2.4.2018)
- Trepel M (2011) *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 5. Aufl., München: Urban & Fischer.
- Trojanowski JQ, Lee VM (1995) Phosphorylation of paired helical filament tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: focusing on phosphatases. *Faseb J*, 9(15), 1570-1576.

## LITERATUR

- Tune L, Coyle JT (1980) Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 37(3), 293-297.
- Urban JD, Clarke WP, von Zastrow M, Nichols DE, Kobilka B, Weinstein H, Javitch JA, Roth BL, Christopoulos A, Sexton PM, Miller KJ, Spedding M, Mailman RB (2007) Functional Selectivity and Classical Concepts of Quantitative Pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*, 320(1), 1-13.
- Uusvaara J, Pitkala KH, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE (2013) Detailed cognitive function and use of drugs with anticholinergic properties in older people: a community-based cross-sectional study. *Drugs Aging*, 30(3), 177-182.
- Uusvaara J, Pitkala K., Tienari PJ, Kautiainen H, Tilvis RS, Strandberg TE (2009) Association between anticholinergic drugs and apolipoprotein E epsilon4 allele and poorer cognitive function in older cardiovascular patients: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*, 57(3), 427-431.
- van der Flier WM, Scheltens P (2005) Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 Suppl 5, v2-7.
- Vass M, Hendriksen C (2005) Polypharmacy and older people: the GP perspective. *Z Gerontol Geriatr*, 38(1), i14-i17.
- Wallesch CW, Förstl H (Hrsg.) (2012) DEMENZEN. 2. Aufl., Stuttgart-New York: Thieme.
- Wehling M (2012) Medikation im Alter. *Der Internist*, 53(10), 1240-1247.
- Wehling M (2011) Klinische Pharmakologie. 2. Aufl., Stuttgart: Thieme.
- Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW (1975) A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 72(5), 1858-1862.
- Wess J (2012) Novel muscarinic receptor mutant mouse models. *Handb Exp Pharmacol*, 208, 95-117.
- West-Strum D (2011) Introduction to Pharmacoepidemiology. In: West-Strum D, Yang Y (Hrsg.) *Understanding Pharmacoepidemiology*. New York: Mc Graw Hill Medicine. 1-14.
- Whalley LJ, Sharma S, Fox HC, Murray AD, Staff RT, Duthie AC, Deary IJ, Starr JM (2012) Anticholinergic Drugs in Late Life: Adverse Effects on Cognition but not on Progress to Dementia. *J Alzheimers Dis*, 30(2), 253-261.
- Whitehouse PJ (2007) Mild cognitive impairment: a confused concept? *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(2), 62-63.
- Wittchen HU, Jacobi F, Klose Michael, Ryl Livia (2010) *Depressive Erkrankungen*, Robert Koch Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010
- Wong LT, Smyth DD, Sitar DS (1990) Stereoselective inhibition of amantadine accumulation by quinine and quinidine in rat renal proximal tubules and cortical slices. *J Pharmacol Exp Ther*, 255(1), 271-275.
- Wong DT, Bymaster FP, Reid LR, Threlkeld PG (1983) Fluoxetine and two other serotonin uptake inhibitors without affinity for neuronal receptors. *Biochem Pharmacol*, 32(7), 1287-1293.
- Woolf NJ, Butcher LL (2011) Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. *Behav Brain Res*, 221(2), 488-498.
- Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM (2009) The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry*, 17(7), 614-620.
- Wynn ZJ, Cummings JL (2004) Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17(1-2), 100-108.

## LITERATUR

- Yamamura HI, Snyder SH (1974) Muscarinic Cholinergic Binding in Rat Brain. Proc Natl Acad Sci, 71(5), 1725-1729.
- Yasuda SU, Yasuda RP (1999) Affinities of brompheniramine, chlorpheniramine, and terfenadine at the five human muscarinic cholinergic receptor subtypes. Pharmacotherapy, 19(4), 447-451.
- Young AB, Zukin SR, Snyder SH (1974) Interaction of benzodiazepines with central nervous glycine receptors: possible mechanism of action. Proc Natl Acad Sci U S A, 71(6), 2246-2250.
- Zeng XP, Le F, Richelson E (1997) Muscarinic m4 receptor activation by some atypical antipsychotic drugs. Eur J Pharmacol, 321(3), 349-354.
- Zhou ZD, Chan CH, Ma QH, Xu XH, Xiao ZC, Tan EK (2011) The roles of amyloid precursor protein (APP) in neurogenesis: Implications to pathogenesis and therapy of Alzheimer disease. Cell Adh Migr, 5(4), 280-292.
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Überlebenszeitanalyse: Die Cox- Regression. Dtsch Med Wochenschrift, 132, e42-e44.
- Zimmermann H (1987) Die cholinerge Nervenendigung. Naturwissenschaften, 74(7), 326-335.
- Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, v.d. Bussche H, Schön G, Wegscheider K, Werle J, Weyerer S, Wiese B, Olbrich J, Weeg D, Riedel-Heller S, Luppä M, Jessen F, Abholz HH, Maier W, Pentzek M (2012) Reliabilität ärztlicher Morbiditätsangaben zu chronischen Krankheiten: Ergebnisse einer Längsschnittstudie im hausärztlichen Bereich. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 55(2), 260-269.
- Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Schön G, Brettschneider C, König HH, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Luppä M, Riedel-Heller S, Werle J, Weyerer S, Fuchs A, Pentzek M, Hänisch B, Maier W, Scherer M, Jessen F; AgeCoDe-Study Group (2013) Potentially inappropriate medication in elderly primary care patients: A retrospective, longitudinal analysis. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 56(7), 941-949.
- Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Schön G, Brettschneider C, König HH, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Luppä M, Riedel-Heller S, Werle J, Weyerer S, Fuchs A, Pentzek M, Hänisch B, Maier W, Scherer M, Jessen F, AgeCoDe-Study Group (2013) Potenziell inadäquate Medikamente bei älteren hausärztlich versorgten Patientinnen und Patienten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 56(7), 941-949.

Internetadressen:

[http://www.uni-duesseldorf.de/MathNat/ipb/lw\\_resource/datapool/items/item\\_557/a\\_pathway.jpg](http://www.uni-duesseldorf.de/MathNat/ipb/lw_resource/datapool/items/item_557/a_pathway.jpg)

## 9. Anhang

### I WIdO-Stichprobe

Tabelle 26: Deskription der Komorbiditäten (WIdO)

WIdO-Stichprobe		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>N</b>		<b>111623</b>	<b>105811</b>	<b>97830</b>	<b>89883</b>	<b>81743</b>	<b>73623</b>	<b>65990</b>	<b>58714</b>
<b>Demenz</b>									
keine Demenz	abs.	107125	95782	85770	76396	68413	60345	52888	45790
	rel. (%)	96,0	90,5	87,7	85,0	83,7	82,0	80,1	78,0
Demenz	abs.	0	6054	8034	9172	9441	9401	9185	9113
	rel. (%)	0%	5,7%	8,2%	10,2%	11,5%	12,8%	13,9%	15,5%
fehlende Werte	abs.	4498	3975	4026	4315	3889	3877	3917	3811
	rel. (%)	4,0%	3,8%	4,1%	4,8%	4,8%	5,3%	5,9%	6,5%
<b>Depression</b>									
keine Depression	abs.	93852	85657	77928	70682	64232	56404	49741	43897
	rel. (%)	84,1	81,0	79,7	78,6	78,6	76,6	75,4	74,8
Depression	abs.	13273	16179	15876	14886	13622	13342	12332	11006
	rel. (%)	11,9%	15,3%	16,2%	16,6%	16,7%	18,1%	18,7%	18,7%
fehlende Werte	abs.	4498	3975	4026	4315	3889	3877	3917	3811
	rel. (%)	4,0	3,8	4,1	4,8	4,8	5,3	5,9	6,5
<b>Diabetes</b>									
kein Diabetes	abs.	77832	68865	62677	56631	51047	45279	40080	35508
	rel. (%)	69,7%	65,1%	64,1%	63,0%	62,4%	61,5%	60,7%	60,5%
Diabetes	abs.	29293	32971	31127	28937	26807	24467	21993	19395
	rel. (%)	26,2%	31,2%	31,8%	32,2%	32,8%	33,2%	33,3%	33,0%
fehlende Werte	abs.	4498	3975	4026	4315	3889	3877	3917	3811
	rel. (%)	4,0%	3,8%	4,1%	4,8%	4,8%	5,3%	5,9%	6,5%
<b>Kardiopathie</b>									
keine Kardiopathie	abs.	70749	61069	55998	51447	46740	41855	36954	32971
	rel. (%)	63,4	57,7	57,2	57,2	57,2	56,9	56,0	56,2
Kardiopathie	abs.	36376	40767	37806	34121	31114	27891	25119	21932
	rel. (%)	32,6	38,5	38,6	38,0	38,1	37,9	38,1	37,4
fehlende Werte	abs.	4498	3975	4026	4315	3889	3877	3917	3811
	rel. (%)	4,0	3,8	4,1	4,8	4,8	5,3	5,9	6,5
<b>Schlaganfall</b>									
kein Schlaganfall	abs.	99759	92373	84139	76148	68768	61379	54296	48007
	rel. (%)	89,4	87,3	86,0	84,7	84,1	83,4	82,3	81,8
Schlaganfall	abs.	7366	9463	9665	9420	9086	8367	7777	6896
	rel. (%)	6,6	8,9	9,9	10,5	11,1	11,4	11,8	11,7
fehlende Werte	abs.	4498	3975	4026	4315	3889	3877	3917	3811
	rel. (%)	4,0	3,8	4,1	4,8	4,8	5,3	5,9	6,5

ANHANG

Tabelle 27: Deskription der Komorbiditäten nach Geschlecht

WIdO-Stichprobe	N	2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>Demenz</b>																	
keine Demenz	abs.	30377	76748	27312	68470	24295	61475	21484	54912	19016	49397	16573	43772	14247	38641	12149	33641
	rel. (%)	95,5%	96,1%	91,4%	90,2%	89,2%	87,1%	87,1%	84,2%	86,0%	82,8%	84,6%	81,0%	82,7%	79,2%	80,6%	77,1%
Demenz	abs.			1363	4691	1777	6257	2004	7168	2042	7399	1998	7403	1922	7263	1906	7207
	rel. (%)			4,6%	6,2%	6,5%	8,9%	8,1%	11,0%	9,2%	12,4%	10,2%	13,7%	11,2%	14,9%	12,6%	16,5%
fehlende Werte	abs.	1416	3082	1223	2752	1174	2852	1173	3142	1043	2846	1028	2849	1059	2858	1017	2794
	rel. (%)	4,5%	3,9%	4,1%	3,6%	4,3%	4,0%	4,8%	4,8%	4,7%	4,8%	5,2%	5,3%	6,1%	5,9%	6,7%	6,4%
<b>Depression</b>																	
keine Depression	abs.	28279	65573	26013	59644	23460	54468	21030	49652	18836	45396	16358	40046	14112	35629	12270	31627
	rel. (%)	88,9%	82,1%	87,0%	78,6%	86,1%	77,2%	85,3%	76,1%	85,2%	76,1%	83,5%	74,1%	81,9%	73,1%	81,4%	72,5%
Depression	abs.	2098	11175	2662	13517	2612	13264	2458	12428	2222	11400	2213	11129	2057	10275	1785	9221
	rel. (%)	6,6%	14,0%	8,9%	17,8%	9,6%	18,8%	10,0%	19,1%	10,1%	19,1%	11,3%	20,6%	11,9%	21,1%	11,8%	21,1%
fehlende Werte	abs.	1416	3082	1223	2752	1174	2852	1173	3142	1043	2846	1028	2849	1059	2858	1017	2794
	rel. (%)	4,5%	3,9%	4,1%	3,6%	4,3%	4,0%	4,8%	4,8%	4,7%	4,8%	5,2%	5,3%	6,1%	5,9%	6,7%	6,4%
<b>Diabetes</b>																	
kein Diabetes	abs.	22277	55555	19677	49188	17673	45004	15665	40966	13912	37135	12098	33181	10382	29698	9041	26467
	rel. (%)	70,1%	69,6%	65,8%	64,8%	64,9%	63,8%	63,5%	62,8%	62,9%	62,3%	61,7%	61,4%	60,3%	60,9%	60,0%	60,6%
Diabetes	abs.	8100	21193	8998	23973	8399	22728	7823	21114	7146	19661	6473	17994	5787	16206	5014	14381
	rel. (%)	25,5%	26,5%	30,1%	31,6%	30,8%	32,2%	31,7%	32,4%	32,3%	33,0%	33,0%	33,3%	33,6%	33,2%	33,3%	33,0%
fehlende Werte	abs.	1416	3082	1223	2752	1174	2852	1173	3142	1043	2846	1028	2849	1059	2858	1017	2794
	rel. (%)	4,5%	3,9%	4,1%	3,6%	4,3%	4,0%	4,8%	4,8%	4,7%	4,8%	5,2%	5,3%	6,1%	5,9%	6,7%	6,4%

## ANHANG

		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
N		31793	79830	29898	75913	27246	70584	24661	65222	22101	59642	19599	54024	17228	48762	15072	43642
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>Kardiopathie</b>																	
keine Kardiopathie	abs.	18607	52142	15599	45470	14010	41988	12644	38803	11191	35549	9768	32087	8407	28547	7388	25583
	rel. (%)	58,5%	65,3%	52,2%	59,9%	51,4%	59,5%	51,3%	59,5%	50,6%	59,6%	49,8%	59,4%	48,8%	58,5%	49,0%	58,6%
Kardiopathie	abs.	11770	24606	13076	27691	12062	25744	10844	23277	9867	21247	8803	19088	7762	17357	6667	15265
	rel. (%)	37,0%	30,8%	43,7%	36,5%	44,3%	36,5%	44,0%	35,7%	44,6%	35,6%	44,9%	35,3%	45,1%	35,6%	44,2%	35,0%
fehlende Werte	abs.	1416	3082	1223	2752	1174	2852	1173	3142	1043	2846	1028	2849	1059	2858	1017	2794
	rel. (%)	4,5%	3,9%	4,1%	3,6%	4,3%	4,0%	4,8%	4,8%	4,7%	4,8%	5,2%	5,3%	6,1%	5,9%	6,7%	6,4%
<b>Schlaganfall</b>																	
kein Schlaganfall	abs.	27877	71882	25536	66837	22928	61211	20422	55726	18191	50577	15918	45461	13748	40548	11981	36026
	rel. (%)	87,7%	90,0%	85,4%	88,0%	84,2%	86,7%	82,8%	85,4%	82,3%	84,8%	81,2%	84,1%	79,8%	83,2%	79,5%	82,5%
Schlaganfall	abs.	2500	4866	3139	6324	3144	6521	3066	6354	2867	6219	2653	5714	2421	5356	2074	4822
	rel. (%)	7,9%	6,1%	10,5%	8,3%	11,5%	9,2%	12,4%	9,7%	13,0%	10,4%	13,5%	10,6%	14,1%	11,0%	13,8%	11,0%
fehlende Werte	abs.	1416	3082	1223	2752	1174	2852	1173	3142	1043	2846	1028	2849	1059	2858	1017	2794
	rel. (%)	4,5%	3,9%	4,1%	3,6%	4,3%	4,0%	4,8%	4,8%	4,7%	4,8%	5,2%	5,3%	6,1%	5,9%	6,7%	6,4%

## ANHANG

Tabelle 28: Deskription der Komorbiditäten nach Altersklassen

WldO-Stichprobe		2004				2005				2006				2007			
		N	64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
<b>Demenz</b>																	
keine Demenz	abs.	61305	29688	10899	5233	57397	26067	8664	3654	53282	22932	6976	2580	49263	20028	5350	1755
	rel. (%)	95,5%	96,5%	97,0%	96,6%	92,4%	89,7%	85,7%	80,9%	90,1%	86,2%	80,8%	75,3%	88,0%	83,1%	74,4%	66,7%
Demenz	abs.					2093	2057	1176	728	3205	2747	1374	708	4044	3153	1338	637
	rel. (%)					3,4%	7,1%	11,6%	16,1%	5,4%	10,3%	15,9%	20,7%	7,2%	13,1%	18,6%	24,2%
fehlende Werte	abs.	2908	1075	332	183	2648	921	273	133	2677	929	283	137	2655	919	503	238
	rel. (%)	4,5%	3,5%	3,0%	3,4%	4,3%	3,2%	2,7%	2,9%	4,5%	3,5%	3,3%	4,0%	4,7%	3,8%	7,0%	9,0%
<b>Depression</b>																	
keine Depression	abs.	53693	25829	9613	4717	50231	23390	8267	3769	47135	21053	6953	2787	44160	18933	5566	2023
	rel. (%)	83,6%	84,0%	85,6%	87,1%	80,8%	80,5%	81,7%	83,5%	79,7%	79,1%	80,5%	81,4%	78,9%	78,6%	77,4%	76,9%
Depression	abs.	7612	3859	1286	516	9259	4734	1573	613	9352	4626	1397	501	9147	4248	1122	369
	rel. (%)	11,9%	12,5%	11,5%	9,5%	14,9%	16,3%	15,6%	13,6%	15,8%	17,4%	16,2%	14,6%	16,3%	17,6%	15,6%	14,0%
fehlende Werte	abs.	2908	1075	332	183	2648	921	273	133	2677	929	283	137	2655	919	503	238
	rel. (%)	4,5%	3,5%	3,0%	3,4%	4,3%	3,2%	2,7%	2,9%	4,5%	3,5%	3,3%	4,0%	4,7%	3,8%	7,0%	9,0%
<b>Diabetes</b>																	
kein Diabetes	abs.	44588	21198	7976	4070	40367	18632	6705	3161	37830	16821	5680	2346	35230	15139	4539	1723
	rel. (%)	69,4%	68,9%	71,0%	75,1%	65,0%	64,1%	66,3%	70,0%	63,9%	63,2%	65,8%	68,5%	63,0%	62,8%	63,1%	65,5%
Diabetes	abs.	16717	8490	2923	1163	19123	9492	3135	1221	18657	8858	2670	942	18077	8042	2149	669
	rel. (%)	26,0%	27,6%	26,0%	21,5%	30,8%	32,7%	31,0%	27,0%	31,5%	33,3%	30,9%	27,5%	32,3%	33,4%	29,9%	25,4%
fehlende Werte	abs.	2908	1075	332	183	2648	921	273	133	2677	929	283	137	2655	919	503	238
	rel. (%)	4,5%	3,5%	3,0%	3,4%	4,3%	3,2%	2,7%	2,9%	4,5%	3,5%	3,3%	4,0%	4,7%	3,8%	7,0%	9,0%

## ANHANG

		2004				2005				2006				2007			
<b>N</b>		<b>64213</b>	<b>30763</b>	<b>11231</b>	<b>5416</b>	<b>62138</b>	<b>29045</b>	<b>10113</b>	<b>4515</b>	<b>59164</b>	<b>26608</b>	<b>8633</b>	<b>3425</b>	<b>55962</b>	<b>24100</b>	<b>7191</b>	<b>2630</b>
<b>Altersklassen</b>		<b>75-80</b>	<b>81-85</b>	<b>86-90</b>	<b>&gt; 90</b>	<b>75-80</b>	<b>81-85</b>	<b>86-90</b>	<b>&gt; 90</b>	<b>75-80</b>	<b>81-85</b>	<b>86-90</b>	<b>&gt; 90</b>	<b>75-80</b>	<b>81-85</b>	<b>86-90</b>	<b>&gt; 90</b>
<b>Kardiopathie</b>																	
keine Kardiopathie	abs.	41608	18920	6796	3425	36963	16151	5430	2525	34772	14667	4648	1911	32821	13386	3826	1414
	rel. (%)	64,8%	61,5%	60,5%	63,2%	59,5%	55,6%	53,7%	55,9%	58,8%	55,1%	53,8%	55,8%	58,6%	55,5%	53,2%	53,8%
Kardiopathie	abs.	19697	10768	4103	1808	22527	11973	4410	1857	21715	11012	3702	1377	20486	9795	2862	978
	rel. (%)	30,7%	35,0%	36,5%	33,4%	36,3%	41,2%	43,6%	41,1%	36,7%	41,4%	42,9%	40,2%	36,6%	40,6%	39,8%	37,2%
fehlende Werte	abs.	2908	1075	332	183	2648	921	273	133	2677	929	283	137	2655	919	503	238
	rel. (%)	4,5%	3,5%	3,0%	3,4%	4,3%	3,2%	2,7%	2,9%	4,5%	3,5%	3,3%	4,0%	4,7%	3,8%	7,0%	9,0%
<b>Insult</b>																	
kein Insult	abs.	57359	27472	10054	4874	54392	25267	8763	3951	51038	22796	7362	2943	47746	20391	5878	2133
	rel. (%)	89,3%	89,3%	89,5%	90,0%	87,5%	87,0%	86,7%	87,5%	86,3%	85,7%	85,3%	85,9%	85,3%	84,6%	81,7%	81,1%
Insult	abs.	3946	2216	845	359	5098	2857	1077	431	5449	2883	988	345	5561	2790	810	259
	rel. (%)	6,1%	7,2%	7,5%	6,6%	8,2%	9,8%	10,6%	9,5%	9,2%	10,8%	11,4%	10,1%	9,9%	11,6%	11,3%	9,8%
fehlende Werte	abs.	2908	1075	332	183	2648	921	273	133	2677	929	283	137	2655	919	503	238
	rel. (%)	4,5%	3,5%	3,0%	3,4%	4,3%	3,2%	2,7%	2,9%	4,5%	3,5%	3,3%	4,0%	4,7%	3,8%	7,0%	9,0%



## ANHANG

WldO-Stichprobe		2008				2009				2010				2011			
N		64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191	2630
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
Demenz																	
keine Demenz	abs.	45386	17404	4357	1266	41441	14725	3312	867	37430	12413	2461	584	33419	10173	1828	370
	rel. (%)	86,4%	81,1%	74,3%	67,6%	84,8%	78,5%	71,3%	65,6%	82,8%	76,4%	68,8%	61,5%	80,6%	73,5%	66,2%	55,8%
Demenz	abs.	4543	3190	1222	486	4884	3134	1053	330	5173	2925	838	249	5485	2785	669	174
	rel. (%)	8,6%	14,9%	20,8%	25,9%	10,0%	16,7%	22,7%	25,0%	11,4%	18,0%	23,4%	26,2%	13,2%	20,1%	24,2%	26,2%
fehlende Werte	abs.	2610	873	285	121	2572	904	277	124	2609	915	276	117	2539	887	266	119
	rel. (%)	5,0%	4,1%	4,9%	6,5%	5,3%	4,8%	6,0%	9,4%	5,8%	5,6%	7,7%	12,3%	6,1%	6,4%	9,6%	17,9%
Depression																	
keine Depression	abs.	41299	16841	4624	1468	37577	14263	3578	986	34232	12131	2690	688	31155	10261	2037	444
	rel. (%)	78,6%	78,5%	78,9%	78,4%	76,8%	76,0%	77,1%	74,6%	75,7%	74,6%	75,2%	72,4%	75,2%	74,1%	73,7%	67,0%
Depression	abs.	8630	3753	955	284	8748	3596	787	211	8371	3207	609	145	7749	2697	460	100
	rel. (%)	16,4%	17,5%	16,3%	15,2%	17,9%	19,2%	17,0%	16,0%	18,5%	19,7%	17,0%	15,3%	18,7%	19,5%	16,6%	15,1%
fehlende Werte	abs.	2610	873	285	121	2572	904	277	124	2609	915	276	117	2539	887	266	119
	rel. (%)	5,0%	4,1%	4,9%	6,5%	5,3%	4,8%	6,0%	9,4%	5,8%	5,6%	7,7%	12,3%	6,1%	6,4%	9,6%	17,9%
Diabetes																	
kein Diabetes	abs.	32616	13393	3781	1257	29894	11553	2968	864	27314	9897	2262	607	24923	8445	1749	391
	rel. (%)	62,1%	62,4%	64,5%	67,1%	61,1%	61,6%	63,9%	65,4%	60,4%	60,9%	63,3%	63,9%	60,1%	61,0%	63,3%	59,0%
Diabetes	abs.	17313	7201	1798	495	16431	6306	1397	333	15289	5441	1037	226	13981	4513	748	153
	rel. (%)	33,0%	33,5%	30,7%	26,4%	33,6%	33,6%	30,1%	25,2%	33,8%	33,5%	29,0%	23,8%	33,7%	32,6%	27,1%	23,1%
fehlende Werte	abs.	2610	873	285	121	2572	904	277	124	2609	915	276	117	2539	887	266	119
	rel. (%)	5,0%	4,1%	4,9%	6,5%	5,3%	4,8%	6,0%	9,4%	5,8%	5,6%	7,7%	12,3%	6,1%	6,4%	9,6%	17,9%

## ANHANG

		2008				2009				2010				2011			
<b>N</b>		<b>64213</b>	<b>30763</b>	<b>11231</b>	<b>5416</b>	<b>62138</b>	<b>29045</b>	<b>10113</b>	<b>4515</b>	<b>59164</b>	<b>26608</b>	<b>8633</b>	<b>3425</b>	<b>55962</b>	<b>24100</b>	<b>7191</b>	<b>2630</b>
<b>Altersklassen</b>		<b>75-80</b>	<b>81-85</b>	<b>86-90</b>	<b>&gt; 90</b>	<b>75-80</b>	<b>81-85</b>	<b>86-90</b>	<b>&gt; 90</b>	<b>75-80</b>	<b>81-85</b>	<b>86-90</b>	<b>&gt; 90</b>	<b>75-80</b>	<b>81-85</b>	<b>86-90</b>	<b>&gt; 90</b>
<b>Kardiopathie</b>																	
keine Kardiopathie	abs.	30605	11954	3136	1045	28231	10402	2480	742	25619	8919	1908	508	23567	7614	1447	343
	rel. (%)	58,3%	55,7%	53,5%	55,8%	57,7%	55,4%	53,4%	56,2%	56,7%	54,9%	53,4%	53,5%	56,9%	55,0%	52,4%	51,7%
Kardiopathie	abs.	19324	8640	2443	707	18094	7457	1885	455	16984	6419	1391	325	15337	5344	1050	201
	rel. (%)	36,8%	40,2%	41,7%	37,7%	37,0%	39,7%	40,6%	34,4%	37,6%	39,5%	38,9%	34,2%	37,0%	38,6%	38,0%	30,3%
fehlende Werte	abs.	2610	873	285	121	2572	904	277	124	2609	915	276	117	2539	887	266	119
	rel. (%)	5,0%	4,1%	4,9%	6,5%	5,3%	4,8%	6,0%	9,4%	5,8%	5,6%	7,7%	12,3%	6,1%	6,4%	9,6%	17,9%
<b>Insult</b>																	
kein Insult	abs.	44404	17950	4860	1554	41031	15505	3781	1062	37444	13248	2858	746	34183	11187	2153	484
	rel. (%)	84,5%	83,6%	82,9%	83,0%	83,9%	82,6%	81,5%	80,4%	82,8%	81,5%	79,9%	78,5%	82,5%	80,8%	77,9%	73,0%
Insult	abs.	5525	2644	719	198	5294	2354	584	135	5159	2090	441	87	4721	1771	344	60
	rel. (%)	10,5%	12,3%	12,3%	10,6%	10,8%	12,5%	12,6%	10,2%	11,4%	12,9%	12,3%	9,2%	11,4%	12,8%	12,5%	9,0%
fehlende Werte	abs.	2610	873	285	121	2572	904	277	124	2609	915	276	117	2539	887	266	119
	rel. (%)	5,0%	4,1%	4,9%	6,5%	5,3%	4,8%	6,0%	9,4%	5,8%	5,6%	7,7%	12,3%	6,1%	6,4%	9,6%	17,9%

## ANHANG

### Benzodiazepine

Tabelle 29: Deskription der BDZ in der WIdO-Stichprobe

WIdO-Stichprobe		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>N</b>		<b>111623</b>	<b>105811</b>	<b>97830</b>	<b>89883</b>	<b>81743</b>	<b>73623</b>	<b>65990</b>	<b>58714</b>
<b>kurzwirksame BDZ (PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	93790	89044	82371	75582	68621	61602	55041	48769
	rel. (%)	84,0	84,2	84,2	84,1	83,9	83,7	83,4	83,1
Exponierte	abs.	10662	10640	9592	8832	8126	7312	6525	5735
	rel. (%)	9,6	10,1	9,8	9,8	9,9	9,9	9,9	9,8
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	104437	99662	91952	84404	76741	68905	61561	54493
	rel. (%)	93,6	94,2	94,0	93,9	93,9	93,6	93,3	92,8
Exponierte	abs.	15	22	11	10	6	9	5	11
	rel. (%)	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0	,0
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>lang wirksame BDZ (PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	97932	93474	86655	79741	72735	65553	58837	52255
	rel. (%)	87,7	88,3	88,6	88,7	89,0	89,0	89,2	89,0
Exponierte	abs.	6520	6210	5308	4673	4012	3361	2729	2249
	rel. (%)	5,8	5,9	5,4	5,2	4,9	4,6	4,1	3,8
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>lang wirksame BDZ (nicht-PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	104277	99521	91840	84302	76645	68823	61484	54427
	rel. (%)	93,4	94,1	93,9	93,8	93,8	93,5	93,2	92,7
Exponierte	abs.	175	163	123	112	102	91	82	77
	rel. (%)	,2	,2	,1	,1	,1	,1	,1	,1
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2

ANHANG

Tabelle 30: Deskription der Benzodiazepine nach Geschlecht

WIdO-		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>N</b>		<b>31793</b>	<b>79830</b>	<b>29898</b>	<b>75913</b>	<b>27246</b>	<b>70584</b>	<b>24661</b>	<b>65222</b>	<b>22101</b>	<b>59642</b>	<b>19599</b>	<b>54024</b>	<b>17228</b>	<b>48762</b>	<b>15072</b>	<b>43642</b>
<b>kurzwirksame</b>																	
nicht Exponierte	abs.	27 161	66629	25623	63421	23455	58916	21174	54408	18958	49663	16762	44840	14655	40386	12798	35971
	rel.	85,4%	83,5%	85,7%	83,5%	86,1%	83,5%	85,9%	83,4%	85,8%	83,3%	85,5%	83,0%	85,1%	82,8%	84,9%	82,4%
Exponierte	abs.	2243	8419	2252	8388	1992	7600	1853	6979	1666	6460	1498	5814	1326	5199	1112	4623
	rel.	7,1%	10,5%	7,5%	11,0%	7,3%	10,8%	7,5%	10,7%	7,5%	10,8%	7,6%	10,8%	7,7%	10,7%	7,4%	10,6%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel.	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>kurzwirksame</b>																	
nicht Exponierte	abs.	29401	75036	27867	71795	25442	66510	23026	61378	20623	56118	18258	50647	15980	45581	13906	40587
	rel.	92,5%	94,0%	93,2%	94,6%	93,4%	94,2%	93,4%	94,1%	93,3%	94,1%	93,2%	93,7%	92,8%	93,5%	92,3%	93,0%
Exponierte	abs.	3	12	8	14	5	6	1	9	1	5	2	7	1	4	4	7
	rel.	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel.	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>lang wirksame</b>																	
nicht Exponierte	abs.	28085	69847	26646	66828	24407	62248	22063	57678	19809	52926	17582	47971	15444	43393	13473	38782
	rel.	88,3%	87,5%	89,1%	88,0%	89,6%	88,2%	89,5%	88,4%	89,6%	88,7%	89,7%	88,8%	89,6%	89,0%	89,4%	88,9%
Exponierte	abs.	1319	5201	1229	4981	1040	4268	964	3709	815	3197	678	2683	537	2192	437	1812
	rel.	4,1%	6,5%	4,1%	6,6%	3,8%	6,0%	3,9%	5,7%	3,7%	5,4%	3,5%	5,0%	3,1%	4,5%	2,9%	4,2%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel.	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>lang wirksame</b>																	
nicht Exponierte	abs.	29361	74916	27827	71694	25416	66424	22996	61306	20591	56054	18236	50587	15963	45521	13889	40538
	rel.	92,4%	93,8%	93,1%	94,4%	93,3%	94,1%	93,2%	94,0%	93,2%	94,0%	93,0%	93,6%	92,7%	93,4%	92,2%	92,9%
Exponierte	abs.	43	132	48	115	31	92	31	81	33	69	24	67	18	64	21	56
	rel.	,1%	,2%	,2%	,2%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel.	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%

ANHANG

Tabelle 31: Deskription der Benzodiazepine nach Altersklassen

WldO-Stichprobe		2004				2005				2006				2007			
		N	64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
kurzwirksame BDZ (PRISCUS)																	
nicht Exponierte	abs.	53994	25948	9356	4492	52394	24545	8407	3698	49955	22405	7211	2800	47226	20249	5974	2133
	rel.	84,1%	84,3%	83,3%	82,9%	84,3%	84,5%	83,1%	81,9	84,4%	84,2%	83,5%	81,8	84,4%	84,0%	83,1%	81,1
Exponierte	abs.	5647	3073	1301	641	5745	3035	1256	604	5331	2802	1016	443	5093	2560	843	336
	rel.	8,8%	10,0%	11,6%	11,8%	9,2%	10,4%	12,4%	13,4	9,0%	10,5%	11,8%	12,9	9,1%	10,6%	11,7%	12,8
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel.	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)																	
nicht Exponierte	abs.	59634	29015	10657	5131	58127	27573	9663	4299	55280	25202	8227	3243	52313	22806	6816	2469
	rel.	92,9%	94,3%	94,9%	94,7%	93,5%	94,9%	95,6%	95,2	93,4%	94,7%	95,3%	94,7	93,5%	94,6%	94,8%	93,9
Exponierte	abs.	7	6	0	2	12	7	0	3	6	5	0	0	6	3	1	0
	rel.	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel.	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
lang wirksame BDZ (PRISCUS)																	
nicht Exponierte	abs.	56076	27107	9940	4809	54643	25777	9037	4017	52182	23716	7719	3038	49465	21522	6440	2314
	rel.	87,3%	88,1%	88,5%	88,8%	87,9%	88,7%	89,4%	89,0	88,2%	89,1%	89,4%	88,7	88,4%	89,3%	89,6%	88,0
Exponierte	abs.	3565	1914	717	324	3496	1803	626	285	3104	1491	508	205	2854	1287	377	155
	rel.	5,6%	6,2%	6,4%	6,0%	5,6%	6,2%	6,2%	6,3%	5,2%	5,6%	5,9%	6,0%	5,1%	5,3%	5,2%	5,9%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel.	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
lang wirksame BDZ (nicht-PRISCUS)																	
nicht Exponierte	abs.	59539	28970	10640	5128	58038	27540	9646	4297	55215	25169	8217	3239	52243	22785	6808	2466
	rel.	92,7%	94,2%	94,7%	94,7%	93,4%	94,8%	95,4%	95,2	93,3%	94,6%	95,2%	94,6	93,4%	94,5%	94,7%	93,8
Exponierte	abs.	102	51	17	5	101	40	17	5	71	38	10	4	76	24	9	3
	rel.	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel.	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%

## ANHANG

WIdO-Stichprobe		2008				2009				2010				2011			
N		52539	21467	5864	1873	48897	18763	4642	1321	45212	16253	3575	950	41443	13845	2763	663
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
<b>kurzwirksame BDZ (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	44201	18099	4827	1494	41051	15769	3756	1026	37921	13562	2857	701	34677	11437	2185	470
	rel.	84,1%	84,3%	82,3%	79,8%	84,0%	84,0%	80,9%	77,7%	83,9%	83,4%	79,9%	73,8%	83,7%	82,6%	79,1%	70,9%
Exponierte	abs.	4913	2266	703	244	4623	1962	570	157	4255	1720	425	125	3889	1474	301	71
	rel.	9,4%	10,6%	12,0%	13,0%	9,5%	10,5%	12,3%	11,9%	9,4%	10,6%	11,9%	13,2%	9,4%	10,6%	10,9%	10,7%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel.	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>kurzwirksame BDZ (nicht - PPRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	49111	20363	5529	1738	45670	17726	4326	1183	42172	15281	3282	826	38558	12908	2486	541
	rel.	93,5%	94,9%	94,3%	92,8%	93,4%	94,5%	93,2%	89,6%	93,3%	94,0%	91,8%	86,9%	93,0%	93,2%	90,0%	81,6%
Exponierte	abs.	3	2	1	0	4	5	0	0	4	1	0	0	8	3	0	0
	rel.	,0%	,0%	,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel.	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>lang wirksame BDZ (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	46554	19313	5245	1623	43491	16845	4104	1113	40320	14584	3150	783	36977	12392	2379	507
	rel.	88,6%	90,0%	89,4%	86,7%	88,9%	89,8%	88,4%	84,3%	89,2%	89,7%	88,1%	82,4%	89,2%	89,5%	86,1%	76,5%
Exponierte	abs.	2560	1052	285	115	2183	886	222	70	1856	698	132	43	1589	519	107	34
	rel.	4,9%	4,9%	4,9%	6,1%	4,5%	4,7%	4,8%	5,3%	4,1%	4,3%	3,7%	4,5%	3,8%	3,7%	3,9%	5,1%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel.	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>lang wirksame BDZ (nicht- PPRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	49043	20343	5521	1738	45606	17714	4321	1182	42117	15265	3277	825	38509	12894	2483	541
	rel.	93,3%	94,8%	94,2%	92,8%	93,3%	94,4%	93,1%	89,5%	93,2%	93,9%	91,7%	86,8%	92,9%	93,1%	89,9%	81,6%
Exponierte	abs.	71	22	9	0	68	17	5	1	59	17	5	1	57	17	3	0
	rel.	,1%	,1%	,2%	0,0%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	0,0%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel.	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%

## ANHANG

Tabelle 32: Prävalenz der verordneten PRISCUS/nicht-PRISCUS Antidepressiva

WIdO-Stichprobe		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>N</b>		<b>111623</b>	<b>105811</b>	<b>97830</b>	<b>89883</b>	<b>81743</b>	<b>73623</b>	<b>65990</b>	<b>58714</b>
<b>MAO (PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	104438	99677	91953	84406	76740	68907	61561	54499
	rel. (%)	93,6	94,2	94,0	93,9	93,9	93,6	93,3	92,8
Exponierte	abs.	14	7	10	8	7	7	5	5
	rel. (%)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>MAO (nicht-PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	104345	99586	91891	84356	76698	68882	61540	54480
	rel. (%)	93,5	94,1	93,9	93,9	93,8	93,6	93,3	92,8
Exponierte	abs.	107	98	72	58	49	32	26	24
	rel. (%)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>SSRI (PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	104238	99478	91776	84275	76616	68813	61492	54444
	rel. (%)	93,4	94,0	93,8	93,8	93,7	93,5	93,2	92,7
Exponierte	abs.	214	206	187	139	131	101	74	60
	rel. (%)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>SSRI (nicht-PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	102132	96871	88951	81062	73187	65365	57982	50957
	rel. (%)	91,5	91,6	90,9	90,2	89,5	88,8	87,9	86,8
Exponierte	abs.	2320	2813	3012	3352	3560	3549	3584	3547
	rel. (%)	2,1	2,7	3,1	3,7	4,4	4,8	5,4	6,0
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>TZA (PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	97557	93034	85849	78913	71771	64623	57819	51209
	rel. (%)	87,4	87,9	87,8	87,8	87,8	87,8	87,6	87,2
Exponierte	abs.	6895	6650	6114	5501	4976	4291	3747	3295
	rel. (%)	6,2	6,3	6,2	6,1	6,1	5,8	5,7	5,6
fehlende Werte	abs.	7171	6127	6114	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,2	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>TZA (nicht-PRISCUS)</b>									

## ANHANG

nicht Exponierte	abs.	102536	97813	90256	82866	75314	67613	60455	53523
	rel. (%)	91,9	92,4	92,3	92,2	92,1	91,8	91,6	91,2
Exponierte	abs.	1916	1871	1707	1548	1433	1301	1111	981
	rel. (%)	1,7	1,8	1,7	1,7	1,8	1,8	1,7	1,7
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>weitere Antidepressiva (nicht-PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	102078	96968	89037	81243	73412	65442	58068	51071
	rel. (%)	91,4	91,6	91,0	90,4	89,8	88,9	88,0	87,0
Exponierte	abs.	2374	2716	2926	3171	3335	3472	3498	3433
	rel. (%)	2,1	2,6	3,0	3,5	4,1	4,7	5,3	5,8
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2



## ANHANG

Tabelle 33: Deskription der Antidepressiva nach Geschlecht

WIdO-		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>N</b>		<b>31793</b>	<b>79830</b>	<b>29898</b>	<b>75913</b>	<b>27246</b>	<b>70584</b>	<b>24661</b>	<b>65222</b>	<b>22101</b>	<b>59642</b>	<b>19599</b>	<b>54024</b>	<b>17228</b>	<b>48762</b>	<b>15072</b>	<b>43642</b>
<b>MAO</b>																	
nicht Exponierte	abs.	29402	75036	27873	71804	25444	66509	23026	61380	20622	56118	18258	50649	15980	45581	13909	40590
	rel.	92,5%	94,0%	93,2%	94,6%	93,4%	94,2%	93,4%	94,1%	93,3%	94,1%	93,2%	93,8%	92,8%	93,5%	92,3%	93,0%
Exponierte	abs.	2	12	2	5	3	7	1	7	2	5	2	5	1	4	1	4
	rel.	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel.	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>MAO (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	29381	74964	27858	71728	25435	66456	23018	61338	20613	56085	18254	50628	15978	45562	13907	40573
	rel.	92,4%	93,9%	93,2%	94,5%	93,4%	94,2%	93,3%	94,0%	93,3%	94,0%	93,1%	93,7%	92,7%	93,4%	92,3%	93,0%
Exponierte	abs.	23	84	17	81	12	60	9	49	11	38	6	26	3	23	3	21
	rel.	,1%	,1%	,1%	,1%	,0%	,1%	,0%	,1%	,0%	,1%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel.	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>SSRI</b>																	
nicht Exponierte	abs.	29364	74874	27840	71638	25414	66362	22996	61279	20595	56021	18237	50576	15965	45527	13899	40545
	rel.	92,4%	93,8%	93,1%	94,4%	93,3%	94,0%	93,2%	94,0%	93,2%	93,9%	93,1%	93,6%	92,7%	93,4%	92,2%	92,9%
Exponierte	abs.	40	174	35	171	33	154	31	108	29	102	23	78	16	58	11	49
	rel.	,1%	,2%	,1%	,2%	,1%	,2%	,1%	,2%	,1%	,2%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%	,1%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel.	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>SSRI (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	28987	73145	27346	69525	24907	64044	22445	58617	19999	53188	17653	47712	15344	42638	13255	37702
	rel.	91,2%	91,6%	91,5%	91,6%	91,4%	90,7%	91,0%	89,9%	90,5%	89,2%	90,1%	88,3%	89,1%	87,4%	87,9%	86,4%
Exponierte	abs.	417	1903	529	2284	540	2472	582	2770	625	2935	607	2942	637	2947	655	2892
	rel.	1,3%	2,4%	1,8%	3,0%	2,0%	3,5%	2,4%	4,2%	2,8%	4,9%	3,1%	5,4%	3,7%	6,0%	4,3%	6,6%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel.	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%

## ANHANG

WldO-Stichprobe		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>N</b>		<b>31793</b>	<b>79830</b>	<b>29898</b>	<b>75913</b>	<b>27246</b>	<b>70584</b>	<b>24661</b>	<b>65222</b>	<b>22101</b>	<b>59642</b>	<b>19599</b>	<b>54024</b>	<b>17228</b>	<b>48762</b>	<b>15072</b>	<b>43642</b>
<b>TZA (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	28317	69240	26756	66278	24417	61432	22113	56800	19792	51979	17593	47030	15389	42430	13424	37785
	rel. (%)	89,1%	86,7%	89,5%	87,3%	89,6%	87,0%	89,7%	87,1%	89,6%	87,2%	89,8%	87,1%	89,3%	87,0%	89,1%	86,6%
Exponierte	abs.	1087	5808	1119	5531	1030	5084	914	4587	832	4144	667	3624	592	3155	486	2809
	rel. (%)	3,4%	7,3%	3,7%	7,3%	3,8%	7,2%	3,7%	7,0%	3,8%	6,9%	3,4%	6,7%	3,4%	6,5%	3,2%	6,4%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>TZA (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	29107	73429	27573	70240	25185	65071	22791	60075	20390	54924	18046	49567	15799	44656	13769	39754
	rel. (%)	91,6%	92,0%	92,2%	92,5%	92,4%	92,2%	92,4%	92,1%	92,3%	92,1%	92,1%	91,7%	91,7%	91,6%	91,4%	91,1%
Exponierte	abs.	297	1619	302	1569	262	1445	236	1312	234	1199	214	1087	182	929	141	840
	rel. (%)	,9%	2,0%	1,0%	2,1%	1,0%	2,0%	1,0%	2,0%	1,1%	2,0%	1,1%	2,0%	1,1%	1,9%	,9%	1,9%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>weitere Antidepr. (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	28975	73103	27390	69578	24944	64093	22448	58795	20038	53374	17658	47784	15357	42711	13315	37756
	rel. (%)	91,1%	91,6%	91,6%	91,7%	91,6%	90,8%	91,0%	90,1%	90,7%	89,5%	90,1%	88,4%	89,1%	87,6%	88,3%	86,5%
Exponierte	abs.	429	1945	485	2231	503	2423	579	2592	586	2749	602	2870	624	2874	595	2838
	rel. (%)	1,3%	2,4%	1,6%	2,9%	1,8%	3,4%	2,3%	4,0%	2,7%	4,6%	3,1%	5,3%	3,6%	5,9%	3,9%	6,5%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%

## ANHANG

Tabelle 34 ff: Deskription der Antidepressiva nach Altersgruppen

WIdO-Stichprobe		2004				2005				2006				2007			
		N	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90
<b>MAO (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	59632	29016	10657	5133	58135	27577	9663	4302	55280	25203	8227	3243	52314	22806	6817	2469
	rel. (%)	92,9%	94,3%	94,9%	94,8%	93,6%	94,9%	95,6%	95,3%	93,4%	94,7%	95,3%	94,7%	93,5%	94,6%	94,8%	93,9%
Exponierte	abs.	9	5	0	0	4	3	0	0	6	4	0	0	5	3	0	0
	rel. (%)	,0%	,0%	0,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
<b>MAO (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	59587	28982	10644	5132	58089	27548	9648	4301	55252	25181	8216	3242	52291	22790	6807	2468
	rel. (%)	92,8%	94,2%	94,8%	94,8%	93,5%	94,8%	95,4%	95,3%	93,4%	94,6%	95,2%	94,7%	93,4%	94,6%	94,7%	93,8%
Exponierte	abs.	54	39	13	1	50	32	15	1	34	26	11	1	28	19	10	1
	rel. (%)	,1%	,1%	,1%	,0%	,1%	,1%	,1%	,0%	,1%	,1%	,1%	,0%	,1%	,1%	,1%	,0%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
<b>SSRI (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	59523	28949	10639	5127	58024	27510	9650	4294	55165	25156	8216	3239	52222	22776	6809	2468
	rel. (%)	92,7%	94,1%	94,7%	94,7%	93,4%	94,7%	95,4%	95,1%	93,2%	94,5%	95,2%	94,6%	93,3%	94,5%	94,7%	93,8%
Exponierte	abs.	118	72	18	6	115	70	13	8	121	51	11	4	97	33	8	1
	rel. (%)	,2%	,2%	,2%	,1%	,2%	,2%	,1%	,2%	,2%	,2%	,1%	,1%	,2%	,1%	,1%	,0%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
<b>SSRI (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	58356	28331	10412	5033	56611	26685	9378	4197	53618	24238	7950	3145	50368	21761	6549	2384
	rel. (%)	90,9%	92,1%	92,7%	92,9%	91,1%	91,9%	92,7%	93,0%	90,6%	91,1%	92,1%	91,8%	90,0%	90,3%	91,1%	90,6%
Exponierte	abs.	1285	690	245	100	1528	895	285	105	1668	969	277	98	1951	1048	268	85
	rel. (%)	2,0%	2,2%	2,2%	1,8%	2,5%	3,1%	2,8%	2,3%	2,8%	3,6%	3,2%	2,9%	3,5%	4,3%	3,7%	3,2%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%

## ANHANG

WldO-Stichprobe		2008				2009				2010				2011			
		N	64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
<b>MAO (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	49111	20361	5530	1738	45670	17728	4326	1183	42173	15280	3282	826	38563	12909	2486	541
	rel. (%)	93,5%	94,8%	94,3%	92,8%	93,4%	94,5%	93,2%	89,6%	93,3%	94,0%	91,8%	86,9%	93,1%	93,2%	90,0%	81,6%
Exponierte	abs.	3	4	0	0	4	3	0	0	3	2	0	0	3	2	0	0
	rel. (%)	,0%	,0%	0,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%	,0%	,0%	0,0%	0,0%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>MAO (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	49084	20353	5524	1737	45655	17723	4322	1182	42161	15275	3279	825	38552	12904	2484	540
	rel. (%)	93,4%	94,8%	94,2%	92,7%	93,4%	94,5%	93,1%	89,5%	93,3%	94,0%	91,7%	86,8%	93,0%	93,2%	89,9%	81,4%
Exponierte	abs.	30	12	6	1	19	8	4	1	15	7	3	1	14	7	2	1
	rel. (%)	,1%	,1%	,1%	,1%	,0%	,0%	,1%	,1%	,0%	,0%	,1%	,1%	,0%	,1%	,1%	,2%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>SSRI (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	49027	20329	5522	1738	45603	17710	4318	1182	42120	15268	3278	826	38518	12901	2484	541
	rel. (%)	93,3%	94,7%	94,2%	92,8%	93,3%	94,4%	93,0%	89,5%	93,2%	93,9%	91,7%	86,9%	92,9%	93,2%	89,9%	81,6%
Exponierte	abs.	87	36	8	0	71	21	8	1	56	14	4	0	48	10	2	0
	rel. (%)	,2%	,2%	,1%	0,0%	,1%	,1%	,2%	,1%	,1%	,1%	,1%	0,0%	,1%	,1%	,1%	0,0%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>SSRI (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	46962	19295	5271	1659	43406	16730	4104	1125	39808	14310	3082	782	36137	11987	2323	510
	rel. (%)	89,4%	89,9%	89,9%	88,6%	88,8%	89,2%	88,4%	85,2%	88,0%	88,0%	86,2%	82,3%	87,2%	86,6%	84,1%	76,9%
Exponierte	abs.	2152	1070	259	79	2268	1001	222	58	2368	972	200	44	2429	924	163	31
	rel. (%)	4,1%	5,0%	4,4%	4,2%	4,6%	5,3%	4,8%	4,4%	5,2%	6,0%	5,6%	4,6%	5,9%	6,7%	5,9%	4,7%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%

## ANHANG

WidO-Stichprobe		2004				2005				2006				2007			
N		64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191	2630
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
TZA (PRISCUS)																	
nicht Exponierte	abs.	55681	26969	10041	4866	54197	25643	9121	4073	51566	23456	7754	3073	48867	21253	6433	2360
	rel. (%)	86,7%	87,7%	89,4%	89,8%	87,20%	88,30%	90,20%	90,20%	87,20%	88,20%	89,80%	89,70%	87,30%	88,20%	89,50%	89,70%
Exponierte	abs.	3960	2052	616	267	3942	1937	542	229	3720	1751	473	170	3452	1556	384	109
	rel. (%)	6,2%	6,7%	5,5%	4,9%	6,30%	6,70%	5,40%	5,10%	6,30%	6,60%	5,50%	5,00%	6,20%	6,50%	5,30%	4,10%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,40%	5,00%	4,40%	4,70%	6,60%	5,30%	4,70%	5,30%	6,50%	5,40%	5,20%	6,10%
<b>TZA (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	58470	28484	10503	5079	56985	27043	9535	4250	54178	24755	8119	3204	51308	22393	6725	2440
	rel. (%)	91,1%	92,6%	93,5%	93,8%	91,7%	93,1%	94,3%	94,1%	91,6%	93,0%	94,0%	93,5%	91,7%	92,9%	93,5%	92,8%
Exponierte	abs.	1171	537	154	54	1154	537	128	52	1108	452	108	39	1011	416	92	29
	rel. (%)	1,8%	1,7%	1,4%	1,0%	1,9%	1,8%	1,3%	1,2%	1,9%	1,7%	1,3%	1,1%	1,8%	1,7%	1,3%	1,1%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
<b>weitere Antidepressiva (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	58286	28302	10434	5056	56579	26758	9413	4218	53528	24317	8017	3175	50392	21869	6583	2399
	rel. (%)	90,8%	92,0%	92,9%	93,4%	91,1%	92,1%	93,1%	93,4%	90,5%	91,4%	92,9%	92,7%	90,0%	90,7%	91,5%	91,2%
Exponierte	abs.	1355	719	223	77	1560	822	250	84	1758	890	210	68	1927	940	234	70
	rel. (%)	2,1%	2,3%	2,0%	1,4%	2,5%	2,8%	2,5%	1,9%	3,0%	3,3%	2,4%	2,0%	3,4%	3,9%	3,3%	2,7%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%

## ANHANG

WldO-Stichprobe		2008				2009				2010				2011			
N		64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191	2630
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
TZA (PRISCUS)																	
nicht Exponierte	abs.	45903	18963	5242	1663	42770	16608	4104	1141	39577	14324	3122	796	36220	12093	2373	523
	rel. (%)	87,4%	88,3%	89,4%	88,8%	87,5%	88,5%	88,4%	86,4%	87,5%	88,1%	87,3%	83,8%	87,4%	87,3%	85,9%	78,9%
Exponierte	abs.	3211	1402	288	75	2904	1123	222	42	2599	958	160	30	2346	818	113	18
	rel. (%)	6,1%	6,5%	4,9%	4,0%	5,9%	6,0%	4,8%	3,2%	5,7%	5,9%	4,5%	3,2%	5,7%	5,9%	4,1%	2,7%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
TZA (nicht-PRISCUS)																	
nicht Exponierte	abs.	48134	20004	5459	1717	44726	17443	4277	1167	41356	15038	3245	816	37831	12703	2452	537
	rel. (%)	91,6%	93,2%	93,1%	91,7%	91,5%	93,0%	92,1%	88,3%	91,5%	92,5%	90,8%	85,9%	91,3%	91,8%	88,7%	81,0%
Exponierte	abs.	980	361	71	21	948	288	49	16	820	244	37	10	735	208	34	4
	rel. (%)	1,9%	1,7%	1,2%	1,1%	1,9%	1,5%	1,1%	1,2%	1,8%	1,5%	1,0%	1,1%	1,8%	1,5%	1,2%	,6%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
weitere Antidepressiva (nicht-PRISCUS)																	
nicht Exponierte	abs.	47055	19372	5311	1674	43433	16768	4110	1131	39842	14337	3101	788	36171	12043	2343	514
	rel. (%)	89,6%	90,2%	90,6%	89,4%	88,8%	89,4%	88,5%	85,6%	88,1%	88,2%	86,7%	82,9%	87,3%	87,0%	84,8%	77,5%
Exponierte	abs.	2059	993	219	64	2241	963	216	52	2334	945	181	38	2395	868	143	27
	rel. (%)	3,9%	4,6%	3,7%	3,4%	4,6%	5,1%	4,7%	3,9%	5,2%	5,8%	5,1%	4,0%	5,8%	6,3%	5,2%	4,1%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%

# ANHANG

## Neuroleptika

Tabelle 35: Deskription der Neuroleptika (WIdO)

WIdO-Stichprobe		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>N</b>		<b>111623</b>	<b>105811</b>	<b>97830</b>	<b>89883</b>	<b>81743</b>	<b>73623</b>	<b>65990</b>	<b>58714</b>
<b>Neuroleptika (PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	103316	98341	90597	83075	75533	67830	60602	53653
	rel. (%)	92,6	92,9	92,6	92,4	92,4	92,1	91,8	91,4
Exponierte	abs.	1136	1343	1366	1339	1214	1084	964	851
	rel. (%)	1,0	1,3	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>Neuroleptika (nicht-PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	98974	93145	85073	77196	69424	61777	54692	47851
	rel. (%)	88,7	88,0	87,0	85,9	84,9	83,9	82,9	81,5
Exponierte	abs.	5478	6539	6890	7218	7323	7137	6874	6653
	rel. (%)	4,9	6,2	7,0	8,0	9,0	9,7	10,4	11,3
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2

## ANHANG

Tabelle 36: Deskription der Neuroleptika nach Geschlecht

WldO- Stichprobe		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
		N	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>Neuroleptika (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	29177	74139	27577	70764	25144	65453	22756	60319	20360	55173	18022	49808	15777	44825	13717	39936
	rel. (%)	91,8%	92,9%	92,2%	93,2%	92,3%	92,7%	92,3%	92,5%	92,1%	92,5%	92,0%	92,2%	91,6%	91,9%	91,0%	91,5%
Exponierte	abs.	227	909	298	1045	303	1063	271	1068	264	950	238	846	204	760	193	658
	rel. (%)	0,7%	1,1%	1,0%	1,4%	1,1%	1,5%	1,1%	1,6%	1,2%	1,6%	1,2%	1,6%	1,2%	1,6%	1,3%	1,5%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>Neuroleptika (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	28341	70633	26526	66619	23994	61079	21478	55718	19047	50377	16743	45034	14528	40164	12559	35292
	rel. (%)	89,1%	88,5%	88,7%	87,8%	88,1%	86,5%	87,1%	85,4%	86,2%	84,5%	85,4%	83,4%	84,3%	82,4%	83,3%	80,9%
Exponierte	abs.	1063	4415	1349	5190	1453	5437	1549	5669	1577	5746	1517	5620	1453	5421	1351	5302
	rel. (%)	3,3%	5,5%	4,5%	6,8%	5,3%	7,7%	6,3%	8,7%	7,1%	9,6%	7,7%	10,4%	8,4%	11,1%	9,0%	12,1%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%



## ANHANG

Tabelle 37: Deskription der Neuroleptika nach Altersgruppen

WIdO-Stichprobe		2004				2005				2006				2007			
		N	64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
<b>Neuroleptika (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	59130	28723	10483	4980	57557	27190	9449	4145	54662	24806	8006	3123	51684	22403	6626	2362
	rel. (%)	92,1%	93,4%	93,3%	91,9%	92,6%	93,6%	93,4%	91,8%	92,4%	93,2%	92,7%	91,2%	92,4%	93,0%	92,1%	89,8%
Exponierte	abs.	511	298	174	153	582	390	214	157	624	401	221	120	635	406	191	107
	rel. (%)	0,8%	1,0%	1,5%	2,8%	0,9%	1,3%	2,1%	3,5%	1,1%	1,5%	2,6%	3,5%	1,1%	1,7%	2,7%	4,1%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
<b>Neuroleptika (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	57234	27398	9802	4540	55324	25551	8627	3643	52128	23056	7171	2718	48945	20465	5789	1997
	rel. (%)	89,1%	89,1%	87,3%	83,8%	89,0%	88,0%	85,3%	80,7%	88,1%	86,7%	83,1%	79,4%	87,5%	84,9%	80,5%	75,9%
Exponierte	abs.	2407	1623	855	593	2815	2029	1036	659	3158	2151	1056	525	3374	2344	1028	472
	rel. (%)	3,7%	5,3%	7,6%	10,9%	4,5%	7,0%	10,2%	14,6%	5,3%	8,1%	12,2%	15,3%	6,0%	9,7%	14,3%	17,9%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%

## ANHANG

WIdO-Stichprobe		2008				2009				2010				2011			
		N	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90
<b>Neuroleptika (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	48509	19970	5376	1678	45103	17378	4210	1139	41656	14950	3205	791	38087	12628	2420	518
	rel. (%)	92,3%	93,0%	91,7%	89,6%	92,2%	92,6%	90,7%	86,2%	92,1%	92,0%	89,7%	83,3%	91,9%	91,2%	87,6%	78,1%
Exponierte	abs.	605	395	154	60	571	353	116	44	520	332	77	35	479	283	66	23
	rel. (%)	1,2%	1,8%	2,6%	3,2%	1,2%	1,9%	2,5%	3,3%	1,2%	2,0%	2,2%	3,7%	1,2%	2,0%	2,4%	3,5%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>Neuroleptika (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	45399	17977	4663	1385	41832	15460	3570	915	38257	13120	2663	652	34551	10888	1994	418
	rel. (%)	86,4%	83,7%	79,5%	73,9%	85,6%	82,4%	76,9%	69,3%	84,6%	80,7%	74,5%	68,6%	83,4%	78,6%	72,2%	63,0%
Exponierte	abs.	3715	2388	867	353	3842	2271	756	268	3919	2162	619	174	4015	2023	492	123
	rel. (%)	7,1%	11,1%	14,8%	18,8%	7,9%	12,1%	16,3%	20,3%	8,7%	13,3%	17,3%	18,3%	9,7%	14,6%	17,8%	18,6%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%

## ANHANG

Tabelle 38: PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika

WIdO-Stichprobe		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>N</b>		<b>111623</b>	<b>105811</b>	<b>97830</b>	<b>89883</b>	<b>81743</b>	<b>73623</b>	<b>65990</b>	<b>58714</b>
<b>Anticholinergika (PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	101427	96759	89233	81844	74393	66836	59782	52971
	rel. (%)	90,9	91,4	91,2	91,1	91,0	90,8	90,6	90,2
Exponierte	abs.	3025	2925	2730	2570	2354	2078	1784	1533
	rel. (%)	2,7	2,8	2,8	2,9	2,9	2,8	2,7	2,6
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>Anticholinergika (nicht-PRISCUS)</b>									
nicht Exponierte	abs.	53610	49870	45548	40933	36393	32214	28416	24867
	rel. (%)	48,0	47,1	46,6	45,5	44,5	43,8	43,1	42,4
Exponierte	abs.	50842	49814	46415	43481	40354	36700	33150	29637
	rel. (%)	45,5	47,1	47,4	48,4	49,4	49,8	50,2	50,5
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2

## ANHANG

Tabelle 39: PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Geschlecht

WidO-Stichprobe		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>N</b>		<b>31793</b>	<b>79830</b>	<b>29898</b>	<b>75913</b>	<b>27246</b>	<b>70584</b>	<b>24661</b>	<b>65222</b>	<b>22101</b>	<b>59642</b>	<b>19599</b>	<b>54024</b>	<b>17228</b>	<b>48762</b>	<b>15072</b>	<b>43642</b>
<b>Anticholinergika (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	28741	72686	27219	69540	24811	64422	22496	59348	20112	54281	17858	48978	15636	44146	13637	39334
	rel. (%)	90,4%	91,1%	91,0%	91,6%	91,1%	91,3%	91,2%	91,0%	91,0%	91,0%	91,1%	90,7%	90,8%	90,5%	90,5%	90,1%
Exponierte	abs.	663	2362	656	2269	636	2094	531	2039	512	1842	402	1676	345	1439	273	1260
	rel. (%)	2,1%	3,0%	2,2%	3,0%	2,3%	3,0%	2,2%	3,1%	2,3%	3,1%	2,1%	3,1%	2,0%	3,0%	1,8%	2,9%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>Anticholinerg. (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	16591	37019	15263	34607	13839	31709	12261	28672	10797	25596	9406	22808	8096	20320	6982	17885
	rel. (%)	52,2%	46,4%	51,1%	45,6%	50,8%	44,9%	49,7%	44,0%	48,9%	42,9%	48,0%	42,2%	47,0%	41,7%	46,3%	41,0%
Exponierte	abs.	12813	38029	12612	37202	11608	34807	10766	32715	9827	30527	8854	27846	7885	25265	6928	22709
	rel. (%)	40,3%	47,6%	42,2%	49,0%	42,6%	49,3%	43,7%	50,2%	44,5%	51,2%	45,2%	51,5%	45,8%	51,8%	46,0%	52,0%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%

## ANHANG

Tabelle 40: PRISCUS/nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Altersgruppen

WldO-Stichprobe		2004				2005				2006				2007			
		N	64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
<b>Anticholinergika (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	58056	28105	10305	4961	56549	26729	9332	4149	53762	24416	7946	3109	50825	22069	6570	2380
	rel. (%)	90,4%	91,4%	91,8%	91,6%	91,0%	92,0%	92,3%	91,9%	90,9%	91,8%	92,0%	90,8%	90,8%	91,6%	91,4%	90,5%
Exponierte	abs.	1585	916	352	172	1590	851	331	153	1524	791	281	134	1494	740	247	89
	rel. (%)	2,5%	3,0%	3,1%	3,2%	2,6%	2,9%	3,3%	3,4%	2,6%	3,0%	3,3%	3,9%	2,7%	3,1%	3,4%	3,4%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
<b>Anticholinerg. (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	32304	14204	4882	2220	30633	13268	4207	1762	28846	11854	3518	1330	26518	10577	2859	979
	rel. (%)	50,3%	46,2%	43,5%	41,0%	49,3%	45,7%	41,6%	39,0%	48,8%	44,6%	40,8%	38,8%	47,4%	43,9%	39,8%	37,2%
Exponierte	abs.	27337	14817	5775	2913	27506	14312	5456	2540	26440	13353	4709	1913	25801	12232	3958	1490
	rel. (%)	42,6%	48,2%	51,4%	53,8%	44,3%	49,3%	54,0%	56,3%	44,7%	50,2%	54,5%	55,9%	46,1%	50,8%	55,0%	56,7%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%

## ANHANG

WIdO-Stichprobe		2008				2009				2010				2011			
N		52539	21467	5864	1873	48897	18763	4642	1321	45212	16253	3575	950	41443	13845	2763	663
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
<b>Anticholinergika (PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	47703	19680	5334	1676	44369	17160	4173	1134	41004	14812	3170	796	37525	12511	2416	519
	rel. (%)	90,8%	91,7%	91,0%	89,5%	90,7%	91,5%	89,9%	85,8%	90,7%	91,1%	88,7%	83,8%	90,5%	90,4%	87,4%	78,3%
Exponierte	abs.	1411	685	196	62	1305	571	153	49	1172	470	112	30	1041	400	70	22
	rel. (%)	2,7%	3,2%	3,3%	3,3%	2,7%	3,0%	3,3%	3,7%	2,6%	2,9%	3,1%	3,2%	2,5%	2,9%	2,5%	3,3%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>Anticholinerg. (nicht-PRISCUS)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	24282	9169	2265	677	22263	7735	1762	454	20132	6636	1347	301	18148	5509	1012	198
	rel. (%)	46,2%	42,7%	38,6%	36,1%	45,5%	41,2%	38,0%	34,4%	44,5%	40,8%	37,7%	31,7%	43,8%	39,8%	36,6%	29,9%
Exponierte	abs.	24832	11196	3265	1061	23411	9996	2564	729	22044	8646	1935	525	20418	7402	1474	343
	rel. (%)	47,3%	52,2%	55,7%	56,6%	47,9%	53,3%	55,2%	55,2%	48,8%	53,2%	54,1%	55,3%	49,3%	53,5%	53,3%	51,7%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%

## ANHANG

Tabelle 41: Prävalenz der Anticholinergika nach M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität

WIdO-Stichprobe		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>N</b>		<b>111623</b>	<b>105811</b>	<b>97830</b>	<b>89883</b>	<b>81743</b>	<b>73623</b>	<b>65990</b>	<b>58714</b>
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &lt; 100 nM)</b>									
nicht Exponierte	abs.	93492	88658	81494	74643	67770	60932	54372	48075
	rel. (%)	83,8	83,8	83,3	83,0	82,9	82,8	82,4	81,9
Exponierte	abs.	10960	11026	10469	9771	8977	7982	7194	6429
	rel. (%)	9,8	10,4	10,7	10,9	11,0	10,8	10,9	10,9
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &gt; 100 nM)</b>									
nicht Exponierte	abs.	93882	88314	80790	73470	66023	58789	51997	45550
	rel. (%)	84,1	83,5	82,6	81,7	80,8	79,9	78,8	77,6
Exponierte	abs.	10570	11370	11173	10944	10724	10125	9569	8954
	rel. (%)	9,5	10,7	11,4	12,2	13,1	13,8	14,5	15,3
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2
<b>Anticholinergika (kein K<sub>i</sub>)</b>									
nicht Exponierte	abs.	61216	57360	52714	47671	42738	38097	33872	29817
	rel. (%)	54,8	54,2	53,9	53,0	52,3	51,7	51,3	50,8
Exponierte	abs.	43236	42324	39249	36743	34009	30817	27694	24687
	rel. (%)	38,7	40,0	40,1	40,9	41,6	41,9	42,0	42,0
fehlende Werte	abs.	7171	6127	5867	5469	4996	4709	4424	4210
	rel. (%)	6,4	5,8	6,0	6,1	6,1	6,4	6,7	7,2

ANHANG

Tabelle 42: Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor stratifiziert nach Geschlecht

WIdO-Stichprobe		2004		2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
		Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
<b>N</b>		<b>31793</b>	<b>79830</b>	<b>29898</b>	<b>75913</b>	<b>27246</b>	<b>70584</b>	<b>24661</b>	<b>65222</b>	<b>22101</b>	<b>59642</b>	<b>19599</b>	<b>54024</b>	<b>17228</b>	<b>48762</b>	<b>15072</b>	<b>43642</b>
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &lt; 100 nM)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	27346	66146	25666	62992	23332	58162	21118	53525	18862	48908	16787	44145	14632	39740	12760	35315
	rel. (%)	86,0%	82,9%	85,8%	83,0%	85,6%	82,4%	85,6%	82,1%	85,3%	82,0%	85,7%	81,7%	84,9%	81,5%	84,7%	80,9%
Exponierte (gelegentlich)	abs.	2058	8902	2209	8817	2115	8354	1909	7862	1762	7215	1473	6509	1349	5845	1150	5279
	rel. (%)	6,5%	11,2%	7,4%	11,6%	7,8%	11,8%	7,7%	12,1%	8,0%	12,1%	7,5%	12,0%	7,8%	12,0%	7,6%	12,1%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &gt; 100 nM)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	26886	66996	25253	63061	22981	57809	20677	52793	18394	47629	16204	42585	14051	37946	12146	33404
	rel. (%)	84,6%	83,9%	84,5%	83,1%	84,3%	81,9%	83,8%	80,9%	83,2%	79,9%	82,7%	78,8%	81,6%	77,8%	80,6%	76,5%
Exponierte (gelegentlich)	abs.	2518	8052	2622	8748	2466	8707	2350	8594	2230	8494	2056	8069	1930	7639	1764	7190
	rel. (%)	7,9%	10,1%	8,8%	11,5%	9,1%	12,3%	9,5%	13,2%	10,1%	14,2%	10,5%	14,9%	11,2%	15,7%	11,7%	16,5%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%
<b>Anticholinergika (kein K<sub>i</sub>-Wert)</b>		31793	79830	29898	75913	27246	70584	24661	65222	22101	59642	19599	54024	17228	48762	15072	43642
nicht Exponierte	abs.	18292	42924	16977	40383	15372	37342	13664	34007	12077	30661	10617	27480	9131	24741	7930	21887
	rel. (%)	57,5%	53,8%	56,8%	53,2%	56,4%	52,9%	55,4%	52,1%	54,6%	51,4%	54,2%	50,9%	53,0%	50,7%	52,6%	50,2%
Exponierte (gelegentlich)	abs.	11112	32124	10898	31426	10075	29174	9363	27380	8547	25462	7643	23174	6850	20844	5980	18707
	rel. (%)	35,0%	40,2%	36,5%	41,4%	37,0%	41,3%	38,0%	42,0%	38,7%	42,7%	39,0%	42,9%	39,8%	42,7%	39,7%	42,9%
fehlende Werte	abs.	2389	4782	2023	4104	1799	4068	1634	3835	1477	3519	1339	3370	1247	3177	1162	3048
	rel. (%)	7,5%	6,0%	6,8%	5,4%	6,6%	5,8%	6,6%	5,9%	6,7%	5,9%	6,8%	6,2%	7,2%	6,5%	7,7%	7,0%



## ANHANG

Tabelle 43: Anticholinergika nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor stratifiziert nach Altersgruppen

WldO-Stichprobe		2004				2005				2006				2007			
		N	64213	30763	11231	5416	62138	29045	10113	4515	59164	26608	8633	3425	55962	24100	7191
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &lt; 100 nM)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	53583	25770	9537	4602	51895	24355	8613	3795	49190	22191	7265	2848	46443	20043	5975	2182
	rel. (%)	83,4%	83,8%	84,9%	85,0%	83,5%	83,9%	85,2%	84,1%	83,1%	83,4%	84,2%	83,2%	83,0%	83,2%	83,1%	83,0%
Exponierte	abs.	6058	3251	1120	531	6244	3225	1050	507	6096	3016	962	395	5876	2766	842	287
	rel. (%)	9,4%	10,6%	10,0%	9,8%	10,0%	11,1%	10,4%	11,2%	10,3%	11,3%	11,1%	11,5%	10,5%	11,5%	11,7%	10,9%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &gt; 100 nM)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	54198	25910	9350	4424	52303	24186	8215	3610	49345	21847	6904	2694	46343	19464	5638	2025
	rel. (%)	84,4%	84,2%	83,3%	81,7%	84,2%	83,3%	81,2%	80,0%	83,4%	82,1%	80,0%	78,7%	82,8%	80,8%	78,4%	77,0%
Exponierte	abs.	5443	3111	1307	709	5836	3394	1448	692	5941	3360	1323	549	5976	3345	1179	444
	rel. (%)	8,5%	10,1%	11,6%	13,1%	9,4%	11,7%	14,3%	15,3%	10,0%	12,6%	15,3%	16,0%	10,7%	13,9%	16,4%	16,9%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%
<b>Anticholinergika (kein K<sub>i</sub>- Wert.)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	36607	16385	5636	2588	34960	15332	4961	2107	32988	13846	4243	1637	30490	12495	3465	1221
	rel. (%)	57,0%	53,3%	50,2%	47,8%	56,3%	52,8%	49,1%	46,7%	55,8%	52,0%	49,1%	47,8%	54,5%	51,8%	48,2%	46,4%
Exponierte	abs.	23034	12636	5021	2545	23179	12248	4702	2195	22298	11361	3984	1606	21829	10314	3352	1248
	rel. (%)	35,9%	41,1%	44,7%	47,0%	37,3%	42,2%	46,5%	48,6%	37,7%	42,7%	46,1%	46,9%	39,0%	42,8%	46,6%	47,5%
fehlende Werte	abs.	4572	1742	574	283	3999	1465	450	213	3878	1401	406	182	3643	1291	374	161
	rel. (%)	7,1%	5,7%	5,1%	5,2%	6,4%	5,0%	4,4%	4,7%	6,6%	5,3%	4,7%	5,3%	6,5%	5,4%	5,2%	6,1%

## ANHANG

WidO-Stichprobe		2008				2009				2010				2011			
N		52539	21467	5864	1873	48897	18763	4642	1321	45212	16253	3575	950	41443	13845	2763	663
Altersklassen		75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90	75-80	81-85	86-90	> 90
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &lt; 100 nM)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	43552	17828	4857	1533	40488	15585	3818	1041	37353	13384	2903	732	34089	11290	2207	489
	rel. (%)	82,9%	83,0%	82,8%	81,8%	82,8%	83,1%	82,2%	78,8%	82,6%	82,3%	81,2%	77,1%	82,3%	81,5%	79,9%	73,8%
Exponierte	abs.	5562	2537	673	205	5186	2146	508	142	4823	1898	379	94	4477	1621	279	52
	rel. (%)	10,6%	11,8%	11,5%	10,9%	10,6%	11,4%	10,9%	10,7%	10,7%	11,7%	10,6%	9,9%	10,8%	11,7%	10,1%	7,8%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &gt; 100 nM)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	43016	17080	4504	1423	39661	14711	3476	941	36162	12584	2602	649	32729	10476	1931	414
	rel. (%)	81,9%	79,6%	76,8%	76,0%	81,1%	78,4%	74,9%	71,2%	80,0%	77,4%	72,8%	68,3%	79,0%	75,7%	69,9%	62,4%
Exponierte	abs.	6098	3285	1026	315	6013	3020	850	242	6014	2698	680	177	5837	2435	555	127
	rel. (%)	11,6%	15,3%	17,5%	16,8%	12,3%	16,1%	18,3%	18,3%	13,3%	16,6%	19,0%	18,6%	14,1%	17,6%	20,1%	19,2%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%
<b>Anticholinergika (kein K<sub>i</sub>-Wert<sub>i</sub>)</b>																	
nicht Exponierte	abs.	28128	10962	2799	849	25902	9413	2200	582	23693	8098	1691	390	21486	6817	1258	256
	rel. (%)	53,5%	51,1%	47,7%	45,3%	53,0%	50,2%	47,4%	44,1%	52,4%	49,8%	47,3%	41,1%	51,8%	49,2%	45,5%	38,6%
Exponierte	abs.	20986	9403	2731	889	19772	8318	2126	601	18483	7184	1591	436	17080	6094	1228	285
	rel. (%)	39,9%	43,8%	46,6%	47,5%	40,4%	44,3%	45,8%	45,5%	40,9%	44,2%	44,5%	45,9%	41,2%	44,0%	44,4%	43,0%
fehlende Werte	abs.	3425	1102	334	135	3223	1032	316	138	3036	971	293	124	2877	934	277	122
	rel. (%)	6,5%	5,1%	5,7%	7,2%	6,6%	5,5%	6,8%	10,4%	6,7%	6,0%	8,2%	13,1%	6,9%	6,7%	10,0%	18,4%

## II AgeCoDe-Datensatz BL-FU4

Tabelle 44: Deskription der Komorbiditäten (AgeCoDe)

AgeCoDe-Datensatz		BL	FU 1	FU 2	FU 3	FU 4
<b>N</b>		<b>3 078</b>	<b>2646</b>	<b>2323</b>	<b>1872</b>	<b>1552</b>
<b>Demenz</b>						
keine Demenz	abs.	0	2579	2213	1684	1406
	rel. (%)	0%	97,5	95,3	90,0	90,6
Demenz	abs.	0	67	110	188	146
	rel. (%)	0%	2,5	4,7	10,0	9,4
<b>Depression</b>						
keine Depression	abs.	2794	2330	2043	1676	1380
	rel. (%)	90,8	88,1	87,9	89,5	88,9
Depression	abs.	284	316	280	196	172
	rel. (%)	9,2	11,9	12,1	10,5	11,1
<b>Diabetes</b>						
kein Diabetes	abs.	2386	1987	1727	1373	1142
	rel. (%)	77,5	75,1	74,3	73,3	73,6
Diabetes	abs.	692	659	596	499	410
	rel. (%)	22,5	24,9	25,7	26,7	26,4
<b>Kardiopathie</b>						
keine Kardiopathie	abs.	1995	1683	1509	1208	996
	rel. (%)	64,8	63,6	65,0	64,5	64,2
Kardiopathie	abs.	1083	963	814	664	556
	rel. (%)	35,2	36,4	35,0	35,5	35,8
<b>Schlaganfall</b>						
kein Schlaganfall	abs.	2940	2517	2217	1749	1459
	rel. (%)	95,5	95,1	95,4	93,4	94,0
Schlaganfall	abs.	138	129	106	123	93
	rel. (%)	4,5	4,9	4,6	6,6	6,0

## ANHANG

Tabelle 45: Deskription der Demenz und der Komorbiditäten nach Geschlecht (AgeCoDe)

AgeCoDe		Baseline		Follow-Up 1		Follow-Up 2		Follow-Up 3		Follow-Up 4	
N		3 078		2646		2323		1872		1552	
Demenz		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
keine Demenz	abs.	0	0	1672	907	1443	770	1125	594	922	484
	rel. (%)	0%	0%	97,5%	97,3%	94,6%	96,6%	91,4%	92,7%	89,5%	92,7%
Demenz	abs.	0	0	42	25	83	27	106	47	108	38
	rel. (%)	0%	0%	2,5%	2,7%	5,4%	3,4%	8,6%	7,3%	10,5%	7,3%
<b>Depression</b>											
keine Depression	abs.	1790	1004	1485	845	1324	719	1094	582	900	480
	rel. (%)	89,4%	93,4%	86,6%	90,7%	86,8%	90,2%	88,9%	90,8%	87,4%	92,0%
Depression	abs.	213	71	229	87	202	78	137	59	130	42
	rel. (%)	10,6%	6,6%	13,4%	9,3%	13,2%	9,8%	11,1%	9,2%	12,6%	8,0%
<b>Diabetes</b>											
kein Diabetes	abs.	1565	821	1302	685	1147	580	914	459	768	374
	rel. (%)	78,1%	76,4%	76,0%	73,5%	75,2%	72,8%	74,2%	71,6%	74,6%	71,6%
Diabetes	abs.	438	254	412	247	379	217	317	182	262	148
	rel. (%)	21,9%	23,6%	24,0%	26,5%	24,8%	27,2%	25,8%	28,4%	25,4%	28,4%
<b>Kardiopathie</b>											
keine Kardiopathie	abs.	1397	598	1169	514	1046	463	851	357	707	289
	rel. (%)	69,7%	55,6%	68,2%	55,2%	68,5%	58,1%	69,1%	55,7%	68,6%	55,4%
Kardiopathie	abs.	606	477	545	418	480	334	380	284	323	233
	rel. (%)	30,3%	44,4%	31,8%	44,8%	31,5%	41,9%	30,9%	44,3%	31,4%	44,6%
<b>Schlaganfall</b>											
kein Schlaganfall	abs.	1935	1005	1637	880	1462	755	1167	582	982	477
	rel. (%)	96,6%	93,5%	95,5%	94,4%	95,8%	94,7%	94,8%	90,8%	95,3%	91,4%
Schlaganfall	abs.	68	70	77	52	64	42	64	59	48	45
	rel. (%)	3,4%	6,5%	4,5%	5,6%	4,2%	5,3%	5,2%	9,2%	4,7%	8,6%

ANHANG

Tabelle 46: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Demenz sowie weiterer Komorbiditäten (BL – FU4)

AgeCoDe-Datensatz		Baseline			Follow- Up 1			Follow- Up 2			Follow- Up 3			Follow- Up 4		
N		3078			2646			2323			1872			1552		
Demenz		75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85
keine Demenz	abs.				1419	958	202	1268	793	152	1012	607	100	853	482	71
	rel. (%)				98,1%	97,8%	92,2%	97,0%	93,8%	88,9%	94,7%	88,6%	84,7%	93,7%	86,8%	81,6%
Demenz	abs.				28	22	17	39	52	19	57	78	18	57	73	16
	rel. (%)				1,9%	2,2%	7,8%	3,0%	6,2%	11,1%	5,3%	11,4%	15,3%	6,3%	13,2%	18,4%
<b>Depression</b>																
keine Depression	abs.	1518	1033	243	1285	862	183	1171	734	138	962	615	99	822	484	74
	rel. (%)	91,8%	90,4%	86,5%	88,8%	88,0%	83,6%	89,6%	86,9%	80,7%	90,0%	89,8%	83,9%	90,3%	87,2%	85,1%
Depression	abs.	136	110	38	162	118	36	136	111	33	107	70	19	88	71	13
	rel. (%)	8,2%	9,6%	13,5%	11,2%	12,0%	16,4%	10,4%	13,1%	19,3%	10,0%	10,2%	16,1%	9,7%	12,8%	14,9%
<b>Diabetes</b>																
kein Diabetes	abs.	1281	888	217	1076	737	174	974	622	131	771	506	96	660	411	71
	rel. (%)	77,4%	77,7%	77,2%	74,4%	75,2%	79,5%	74,5%	73,6%	76,6%	72,1%	73,9%	81,4%	72,5%	74,1%	81,6%
Diabetes	abs.	373	255	64	371	243	45	333	223	40	298	179	22	250	144	16
	rel. (%)	22,6%	22,3%	22,8%	25,6%	24,8%	20,5%	25,5%	26,4%	23,4%	27,9%	26,1%	18,6%	27,5%	25,9%	18,4%
<b>Kardiopathie</b>																
keine Kardiopathie	abs.	1114	718	163	954	607	122	875	535	99	697	433	78	578	358	60
	rel. (%)	67,4%	62,8%	58,0%	65,9%	61,9%	55,7%	66,9%	63,3%	57,9%	65,2%	63,2%	66,1%	63,5%	64,5%	69,0%
Kardiopathie	abs.	540	425	118	493	373	97	432	310	72	372	252	40	332	197	27
	rel. (%)	32,6%	37,2%	42,0%	34,1%	38,1%	44,3%	33,1%	36,7%	42,1%	34,8%	36,8%	33,9%	36,5%	35,5%	31,0%
<b>Schlaganfall</b>																
kein Schlaganfall	abs.	1587	1088	265	1383	931	203	1256	802	159	997	641	111	860	517	82
	rel. (%)	95,9%	95,2%	94,3%	95,6%	95,0%	92,7%	96,1%	94,9%	93,0%	93,3%	93,6%	94,1%	94,5%	93,2%	94,3%
Schlaganfall	abs.	67	55	16	64	49	16	51	43	12	72	44	7	50	38	5
	rel. (%)	4,1%	4,8%	5,7%	4,4%	5,0%	7,3%	3,9%	5,1%	7,0%	6,7%	6,4%	5,9%	5,5%	6,8%	5,7%

## ANHANG

### Deskription der Medikamente in der AgeCoDe Studie

Tabelle 47: Deskription der BDZ

AgeCoDe-Datensatz		BL	FU1	FU2	FU3	FU4
<b>N</b>		<b>3 078</b>	<b>2646</b>	<b>2323</b>	<b>1872</b>	<b>1552</b>
<b>kurzwirksame BDZ (PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	2960	2515	2202	1759	1457
	rel. (%)	96,2%	95,0%	94,8%	94,0%	93,9%
Exposition	abs.	118	131	121	113	95
	rel. (%)	3,8%	5,0%	5,2%	6,0%	6,1%
<b>kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3078	2645	2323	1872	1552
	rel. (%)	100%	100%	100%	100%	100%
Exposition	abs.	0	1	0	0	0
	rel. (%)	0%	0,0%	0%	0%	0%
<b>langwirksame BDZ (PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3004	2580	2258	1816	1520
	rel. (%)	97,6%	97,5%	97,2%	97%	97,9%
Exposition	abs.	74	66	65	56	32
	rel. (%)	2,4%	2,5%	2,8%	3,0%	2,1%
<b>langwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3075	2643	2319	1870	1551
	rel. (%)	99,9%	99,9%	99,8%	99,9%	99,9%
Exposition	abs.	3	3	4	2	1
	rel. (%)	0,1%	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%

<sup>a</sup> nicht-PRISCUS Kurzwirksame Benzodiazepine sind nicht vorhanden

ANHANG

Tabelle 48: Deskription der BDZ nach Geschlecht

AgeCoDe-Datensatz		Baseline		Follow- Up 1		Follow- Up 2		Follow- Up 3		Follow- Up 4	
N		2003	1075	1714	932	1526	797	1231	641	1030	522
kurzwirksame BDZ (PRISCUS)		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
keine Exposition	abs.	1918	1042	1620	895	1438	764	1144	615	956	501
	rel. (%)	95,8%	96,9%	94,5%	96,0%	94,2%	95,9%	92,9%	95,9%	92,8%	96,0%
Exposition	abs.	85	33	94	37	88	33	87	26	74	21
	rel. (%)	4,2%	3,1%	5,5%	4,0%	5,8%	4,1%	7,1%	4,1%	7,2%	4,0%
<b>kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	2003	1075	1714	931	1526	797	1231	641	1030	522
	rel. (%)	100,0%	100,0%	100,0%	99,9%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Exposition	abs.	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	rel. (%)	0%	0%	0,0%	0,1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>langwirksame BDZ (PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	1947	1057	1661	919	1477	781	1188	628	1003	517
	rel. (%)	97,2%	98,3%	96,9%	98,6%	96,8%	98,0%	96,5%	98,0%	97,4%	99,0%
Exposition	abs.	56	18	53	13	49	16	43	13	27	5
	rel. (%)	2,8%	1,7%	3,1%	1,4%	3,2%	2,0%	3,5%	2,0%	2,6%	1,0%
<b>langwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	2001	1074	1712	931	1524	795	1230	640	1030	521
	rel. (%)	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%	99,9%	99,7%	99,9%	99,8%	100,0%	99,8%
Exposition	abs.	2	1	2	1	2	2	1	1	0	1
	rel. (%)	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,3%	0,1%	0,2%	0,0%	0,2%

ANHANG

Tabelle 49: Deskription der BDZ nach Altersgruppen

AgeCoDe-Datensatz		BL			FU1			FU2			FU3			FU4		
N		1654	1143	281	1447	980	219	1307	845	171	1069	685	118	910	555	87
kurzwirksame BDZ (PRISCUS)		75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85
keine Exposition	abs.	1597	1096	267	1381	928	206	1251	795	156	1009	646	104	858	524	75
	rel. (%)	96,6%	95,9%	95,0%	95,4%	94,7%	94,1%	95,7%	94,1%	91,2%	94,4%	94,3%	88,1%	94,3%	94,4%	86,2%
Exposition	abs.	57	47	14	66	52	13	56	50	15	60	39	14	52	31	12
	rel. (%)	3,4%	4,1%	5,0%	4,6%	5,3%	5,9%	4,3%	5,9%	8,8%	5,6%	5,7%	11,9%	5,7%	5,6%	13,8%
<b>kurzwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1654	1143	281	1447	979	219	1307	845	171	1069	685	118	910	555	87
	rel. (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	99,9%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Exposition	abs.	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	rel. (%)	0%	0%	0%	0,0%	0,1%	0,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>langwirksame BDZ (PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1622	1108	274	1418	954	208	1276	816	166	1041	660	115	898	537	85
	rel. (%)	98,1%	96,9%	97,5%	98,0%	97,3%	95,0%	97,6%	96,6%	97,1%	97,4%	96,4%	97,5%	98,7%	96,8%	97,7%
Exposition	abs.	32	35	7	29	26	11	31	29	5	28	25	3	12	18	2
	rel. (%)	1,9%	3,1%	2,5%	2,0%	2,7%	5,0%	2,4%	3,4%	2,9%	2,6%	3,6%	2,5%	1,3%	3,2%	2,3%
<b>langwirksame BDZ (nicht-PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1653	1141	281	1446	978	219	1304	844	171	1067	685	118	909	555	87
	rel. (%)	99,9%	99,8%	100,0%	99,9%	99,8%	100,0%	99,8%	99,9%	100,0%	99,8%	100,0%	100,0%	99,9%	100,0%	100,0%
Exposition	abs.	1	2	0	1	2	0	3	1	0	2	0	0	1	0	0
	rel. (%)	0,1%	0,2%	0,0%	0,1%	0,2%	0,0%	0,2%	0,1%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%



## ANHANG

### Antidepressiva

Tabelle 50: Deskription der Antidepressiva (AgeCoDe)

<b>AgeCoDe-Datensatz</b>		<b>BL</b>	<b>FU 1</b>	<b>FU 2</b>	<b>FU 3</b>	<b>FU 4</b>
<b>N</b>		<b>3 078</b>	<b>2646</b>	<b>2323</b>	<b>1872</b>	<b>1552</b>
<b>MAO (PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3078	2646	2323	1872	1552
	rel. (%)	100%	100%	100%	100%	100%
Exposition	abs.	0	0	0	0	0
	rel. (%)	0%	0%	0%	0%	0%
<b>MAO (nicht-PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3076	2646	2323	1872	1551
	rel. (%)	99,9%	100%	100%	100%	99,9%
Exposition	abs.	2	0	0	0	1
	rel. (%)	0,1%	0%	0%	0%	0,1%
<b>SSRI (PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3075	2640	2315	1867	1549
	rel. (%)	99,9%	99,8%	99,7%	99,7%	99,8%
Exposition	abs.	3	6	8	5	3
	rel. (%)	0,1%	0,2%	0,3%	0,3%	0,2%
<b>SSRI (nicht-PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3045	2602	2271	1792	1480
	rel. (%)	98,9%	98,3%	97,8%	95,7%	95,4%
Exposition	abs.	33	44	52	80	72
	rel. (%)	1,1%	1,7%	2,2%	4,3%	4,6%
<b>Trizyklische Antidepressiva (PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	2973	2557	2238	1797	1504
	rel. (%)	96,6%	96,6%	96,3%	96,0%	96,9%
Exposition	abs.	105	89	85	75	48
	rel. (%)	3,4%	3,4%	3,7%	4,0%	3,1%
<b>Trizyklische Antidepressiva (nicht-PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3058	2620	2299	1854	1536
	rel. (%)	99,4%	99,0%	99,0%	99,0%	99,0%
Exposition	abs.	20	26	24	18	16
	rel. (%)	0,6%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
<b>Weitere Antidepressiva (nicht-PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	2997	2549	2253	1801	1487
	rel. (%)	97,4%	96,3%	97,0%	96,2%	95,8%
Exposition	abs.	81	97	70	71	65
	rel. (%)	2,6%	3,7%	3,0%	3,8%	4,2%

## ANHANG

Tabelle 51: Deskription der Antidepressiva nach Geschlecht (AgeCoDe)

WIdO Studie		Baseline		Follow- Up 1		Follow- Up 2		Follow- Up 3		Follow- Up 4	
		2003	1075	1714	932	1526	797	1231	641	1030	522
N		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>MAO (PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	2003	1075	1714	932	1526	797	1231	641	1030	522
	rel. (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Exposition	abs.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	rel. (%)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>MAO (nicht-PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	2002	1074	1714	932	1526	797	1231	641	1030	521
	rel. (%)	100,0%	99,9%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	99,8%
Exposition	abs.	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	rel. (%)	0,0%	0,1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0,0%	0,2%
<b>SSRI (PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	2001	1074	1712	928	1519	796	1226	641	1027	522
	rel. (%)	99,9%	99,9%	99,9%	99,6%	99,5%	99,9%	99,6%	100,0%	99,7%	100,0%
Exposition	abs.	2	1	2	4	7	1	5	0	3	0
	rel. (%)	0,1%	0,1%	0,1%	0,4%	0,5%	0,1%	0,4%	0,0%	0,3%	0,0%
<b>SSRI (nicht-PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	1982	1063	1681	921	1483	788	1163	629	971	509
	rel. (%)	99,0%	98,9%	98,1%	98,8%	97,2%	98,9%	94,5%	98,1%	94,3%	97,5%
Exposition	abs.	21	12	33	11	43	9	68	12	59	13
	rel. (%)	1,0%	1,1%	1,9%	1,2%	2,8%	1,1%	5,5%	1,9%	5,7%	2,5%
<b>Trizyklische Antidepressiva (PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	1918	1055	1642	915	1459	779	1167	630	988	516
	rel. (%)	95,8%	98,1%	95,8%	98,2%	95,6%	97,7%	94,8%	98,3%	95,9%	98,9%
Exposition	abs.	85	20	72	17	67	18	64	11	42	6
	rel. (%)	4,2%	1,9%	4,2%	1,8%	4,4%	2,3%	5,2%	1,7%	4,1%	1,1%
<b>Trizyklische Antidepressiva (nicht-PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	1986	1072	1694	926	1509	790	1216	638	1016	520
	rel. (%)	99,2%	99,7%	98,8%	99,4%	98,9%	99,1%	98,8%	99,5%	98,6%	99,6%
Exposition	abs.	17	3	20	6	17	7	15	3	14	2
	rel. (%)	0,8%	0,3%	1,2%	0,6%	1,1%	0,9%	1,2%	0,5%	1,4%	0,4%
<b>Weitere Antidepressiva (nicht-PRISCUS)</b>											
keine Exposition	abs.	1942	1055	1641	908	1472	781	1177	624	979	508
	rel. (%)	97,0%	98,1%	95,7%	97,4%	96,5%	98,0%	95,6%	97,3%	95,0%	97,3%
Exposition	abs.	61	20	73	24	54	16	54	17	51	14
	rel. (%)	3,0%	1,9%	4,3%	2,6%	3,5%	2,0%	4,4%	2,7%	5,0%	2,7%

## ANHANG

Tabelle 52: Deskription der Antidepressiva nach Altersgruppen (AgeCoDe)

AgeCoDe-Datensatz		Baseline			Follow- Up 1			Follow- Up 2			Follow- Up 3			Follow- Up 4		
N		1654	1143	281	1447	980	219	1307	845	171	1069	685	118	910	555	87
Altersgruppen		75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85
<b>MAO (PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1654	1143	281	1447	980	219	1307	845	171	1069	685	118	910	555	87
	rel. (%)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Exposition	abs.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	rel. (%)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>MAO (nicht-PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1652	1143	281	1447	980	219	1307	845	171	1069	685	118	909	555	87
	rel. (%)	99,9%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	99,9%	100,0%	100,0%
Exposition	abs.	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	rel. (%)	0,1%	0,0%	0,0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0,1%	0,0%	0,0%
<b>SSRI (PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1652	1142	281	1443	979	218	1301	843	171	1066	684	117	908	555	86
	rel. (%)	99,9%	99,9%	100,0%	99,7%	99,9%	99,5%	99,5%	99,8%	100,0%	99,7%	99,9%	99,2%	99,8%	100,0%	98,9%
Exposition	abs.	2	1	0	4	1	1	6	2	0	3	1	1	2	0	1
	rel. (%)	0,1%	0,1%	0,0%	0,3%	0,1%	0,5%	0,5%	0,2%	0,0%	0,3%	0,1%	0,8%	0,2%	0,0%	1,1%
<b>SSRI (nicht-PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1630	1137	278	1422	965	215	1282	822	167	1030	651	111	866	532	82
	rel. (%)	98,5%	99,5%	98,9%	98,3%	98,5%	98,2%	98,1%	97,3%	97,7%	96,4%	95,0%	94,1%	95,2%	95,9%	94,3%
Exposition	abs.	24	6	3	25	15	4	25	23	4	39	34	7	44	23	5
	rel. (%)	1,5%	0,5%	1,1%	1,7%	1,5%	1,8%	1,9%	2,7%	2,3%	3,6%	5,0%	5,9%	4,8%	4,1%	5,7%
<b>Trizyklische Antidepressiva (PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1597	1100	276	1402	939	216	1256	814	168	1022	659	116	876	542	86
	rel. (%)	96,6%	96,2%	98,2%	96,9%	95,8%	98,6%	96,1%	96,3%	98,2%	95,6%	96,2%	98,3%	96,3%	97,7%	98,9%
Exposition	abs.	57	43	5	45	41	3	51	31	3	47	26	2	34	13	1
	rel. (%)	3,4%	3,8%	1,8%	3,1%	4,2%	1,4%	3,9%	3,7%	1,8%	4,4%	3,8%	1,7%	3,7%	2,3%	1,1%

## ANHANG

<b>Trizyklische Antidepressiva (nicht-PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1641	1138	279	1429	973	218	1290	838	171	1058	679	117	902	549	85
	rel. (%)	99,2%	99,6%	99,3%	98,8%	99,3%	99,5%	98,7%	99,2%	100,0%	99,0%	99,1%	99,2%	99,1%	98,9%	97,7%
Exposition	abs.	13	5	2	18	7	1	17	7	0	11	6	1	8	6	2
	rel. (%)	0,8%	0,4%	0,7%	1,2%	0,7%	0,5%	1,3%	0,8%	0,0%	1,0%	0,9%	0,8%	0,9%	1,1%	2,3%
<b>Weitere Antidepressiva (nicht-PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1608	1115	274	1394	943	212	1268	820	165	1030	659	112	873	528	86
	rel. (%)	97,2%	97,6%	97,5%	96,3%	96,2%	96,8%	97,0%	97,0%	96,5%	96,4%	96,2%	94,9%	95,9%	95,1%	98,9%
Exposition	abs.	46	28	7	53	37	7	39	25	6	39	26	6	37	27	1
	rel. (%)	2,8%	2,4%	2,5%	3,7%	3,8%	3,2%	3,0%	3,0%	3,5%	3,6%	3,8%	5,1%	4,1%	4,9%	1,1%

**Neuroleptika**

Tabelle 53: Prävalenz der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Neuroleptika

<b>AgeCoDe-Datensatz</b>		<b>Baseline</b>	<b>FU 1</b>	<b>FU 2</b>	<b>FU 3</b>	<b>FU 4</b>
<b>N</b>		<b>3 078</b>	<b>2646</b>	<b>2323</b>	<b>1872</b>	<b>1552</b>
<b>Neuroleptika (PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3071	2641	2314	1861	1546
	rel. (%)	99,8	99,8	99,6	99,4	99,6
Exposition	abs.	7	5	9	11	6
	rel. (%)	0,2%	0,2%	0,4%	0,6%	0,4%
<b>Neuroleptika (nicht-PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3041	2594	2274	1804	1503
	rel. (%)	98,8	98,0	97,9	96,4	96,8
Exposition	abs.	37	52	49	68	49
	rel. (%)	1,2%	2,0%	2,1%	3,6%	3,2%

## ANHANG

Tabelle 54: Deskription der Neuroleptika nach Geschlecht (AgeCoDe)

AgeCoDe-Datensatz		Baseline		Follow- Up 1		Follow- Up 2		Follow- Up 3		Follow- Up 4	
		2003	1075	1714	932	1526	797	1231	641	1030	522
Neuroleptika (PRISCUS)		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
keine Exposition	abs.	1998	1073	1710	931	1521	793	1222	639	1024	522
	rel. (%)	99,8%	99,8%	99,8%	99,9%	99,7%	99,5%	99,3%	99,7%	99,4%	100,0%
Exposition	abs.	5	2	4	1	5	4	9	2	6	0
	rel. (%)	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%	0,3%	0,5%	0,7%	0,3%	0,6%	0,0%
Neuroleptika (nicht-PRISCUS)											
keine Exposition	abs.	1983	1058	1680	914	1495	779	1188	616	997	506
	rel. (%)	99,0%	98,4%	98,0%	98,1%	98,0%	97,7%	96,5%	96,1%	96,8%	96,9%
Exposition	abs.	20	17	34	18	31	18	43	25	33	16
	rel. (%)	1,0%	1,6%	2,0%	1,9%	2,0%	2,3%	3,5%	3,9%	3,2%	3,1%

## ANHANG

Tabelle 55: Deskription der Neuroleptika nach Altersgruppen (AgeCoDe)

AgeCoDe-Datensatz		Baseline			Follow- Up 1			Follow- Up 2			Follow- Up 3			Follow- Up 4		
		N	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84
<b>N</b>		<b>1654</b>	<b>1143</b>	<b>281</b>	<b>1447</b>	<b>980</b>	<b>219</b>	<b>1307</b>	<b>845</b>	<b>171</b>	<b>1069</b>	<b>685</b>	<b>118</b>	<b>910</b>	<b>555</b>	<b>87</b>
<b>Neuroleptika (PRISCUS)</b>		<b>75 - 79</b>	<b>80 - 84</b>	<b>&gt;= 85</b>	<b>75 - 79</b>	<b>80 - 84</b>	<b>&gt;= 85</b>	<b>75 - 79</b>	<b>80 - 84</b>	<b>&gt;= 85</b>	<b>75 - 79</b>	<b>80 - 84</b>	<b>&gt;= 85</b>	<b>75 - 79</b>	<b>80 - 84</b>	<b>&gt;= 85</b>
keine Exposition	abs.	1649	1141	281	1443	979	219	1302	841	171	1062	681	118	907	552	87
	rel. (%)	99,7%	99,8%	100,0%	99,7%	99,9%	100,0%	99,6%	99,5%	100,0%	99,3%	99,4%	100,0%	99,7%	99,5%	100,0%
Exposition	abs.	5	2	0	4	1	0	5	4	0	7	4	0	3	3	0
	rel. (%)	0,3%	0,2%	0,0%	0,3%	0,1%	0,0%	0,4%	0,5%	0,0%	0,7%	0,6%	0,0%	0,3%	0,5%	0,0%
<b>Neuroleptika (nicht-PRISCUS)</b>																
keine Exposition	abs.	1633	1129	279	1425	957	212	1287	821	166	1040	658	106	886	538	79
	rel. (%)	98,7%	98,8%	99,3%	98,5%	97,7%	96,8%	98,5%	97,2%	97,1%	97,3%	96,1%	89,8%	97,4%	96,9%	90,8%
Exposition	abs.	21	14	2	22	23	7	20	24	5	29	27	12	24	17	8
	rel. (%)	1,3%	1,2%	0,7%	1,5%	2,3%	3,2%	1,5%	2,8%	2,9%	2,7%	3,9%	10,2%	2,6%	3,1%	9,2%

**PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika**

Tabelle 56: Deskription der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika (AgeCoDe)

AgeCoDe-Datensatz		Baseline	FU 1	FU 2	FU 3	FU 4
<b>N</b>		<b>3078</b>	<b>2646</b>	<b>2323</b>	<b>1872</b>	<b>1552</b>
<b>Anticholinergika (PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	3033	2590	2276	1819	1515
	rel. (%)	98,5	97,9	98,0	97,2	97,6
Exposition	abs.	45	56	47	53	37
	rel. (%)	1,5%	2,1%	2,0%	2,8%	2,4%
<b>Anticholinergika (nicht-PRISCUS)</b>						
keine Exposition	abs.	2302	1941	1633	1242	1061
	rel. (%)	74,8	73,4	70,3	66,3	68,4
Exposition	abs.	776	705	690	630	491
	rel. (%)	25,2%	26,6%	29,7%	33,7%	31,6%



## ANHANG

Tabelle 57: Deskription der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Geschlecht (AgeCoDe)

AgeCoDe-Datensatz		Baseline		Follow- Up 1		Follow- Up 2		Follow- Up 3		Follow- Up 4	
N		2003	1075	1714	932	1526	797	1231	641	1030	522
Anticholinergika (PRISCUS)		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
keine Exposition	abs.	1968	1065	1673	917	1488	788	1194	625	1002	513
	rel. (%)	98,3%	99,1%	97,6%	98,4%	97,5%	98,9%	97,0%	97,5%	97,3%	98,3%
Exposition	abs.	35	10	41	15	38	9	37	16	28	9
	rel. (%)	1,7%	0,9%	2,4%	1,6%	2,5%	1,1%	3,0%	2,5%	2,7%	1,7%
Anticholinergika (nicht-PRISCUS)											
keine Exposition	abs.	1503	799	1260	681	1061	572	804	438	686	375
	rel. (%)	75,0%	74,3%	73,5%	73,1%	69,5%	71,8%	65,3%	68,3%	66,6%	71,8%
Exposition	abs.	500	276	454	251	465	225	427	203	344	147
	rel. (%)	25,0%	25,7%	26,5%	26,9%	30,5%	28,2%	34,7%	31,7%	33,4%	28,2%

ANHANG

Tabelle 58: Deskription der PRISCUS/ nicht-PRISCUS Anticholinergika nach Altersgruppen (AgeCoDe)

AgeCoDe-Datensatz		Baseline			Follow- Up 1			Follow- Up 2			Follow- Up 3			Follow- Up 4		
N		1654	1143	281	1447	980	219	1307	845	171	1069	685	118	910	555	87
Anticholinergika (PRISCUS)		75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85
keine Exposition	abs.	1630	1127	276	1421	955	214	1280	830	166	1044	665	110	891	541	83
	rel. (%)	98,5%	98,6%	98,2%	98,2%	97,4%	97,7%	97,9%	98,2%	97,1%	97,7%	97,1%	93,2%	97,9%	97,5%	95,4%
Exposition	abs.	24	16	5	26	25	5	27	15	5	25	20	8	19	14	4
	rel. (%)	1,5%	1,4%	1,8%	1,8%	2,6%	2,3%	2,1%	1,8%	2,9%	2,3%	2,9%	6,8%	2,1%	2,5%	4,6%
Anticholinergika (nicht-PRISCUS)																
keine Exposition	abs.	1244	846	212	1075	710	156	939	577	117	727	446	69	626	373	62
	rel. (%)	75,2%	74,0%	75,4%	74,3%	72,4%	71,2%	71,8%	68,3%	68,4%	68,0%	65,1%	58,5%	68,8%	67,2%	71,3%
Exposition	abs.	410	297	69	372	270	63	368	268	54	342	239	49	284	182	25
	rel. (%)	24,8%	26,0%	24,6%	25,7%	27,6%	28,8%	28,2%	31,7%	31,6%	32,0%	34,9%	41,5%	31,2%	32,8%	28,7%

## ANHANG

Tabelle 59: Prävalenz der Anticholinergika nach ihrer M<sub>1</sub>-Rezeptoraffinität

<b>AgeCoDe-Datensatz</b>		<b>Baseline</b>	<b>FU 1</b>	<b>FU 2</b>	<b>FU 3</b>	<b>FU 4</b>
<b>N</b>		<b>3078</b>	<b>2646</b>	<b>2323</b>	<b>1872</b>	<b>1552</b>
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &lt; 100 nM)</b>						
nicht Exponierte	abs.	2910	2477	2167	1722	1447
	rel. (%)	94,5	93,6	93,3	92,0	93,2
Exponierte	abs.	168	169	156	150	105
	rel. (%)	5,5	6,4	6,7	8,0	6,8
<b>Anticholinergika (K<sub>i</sub> &gt; 100 nM)</b>						
nicht Exponierte	abs.	2992	2536	2193	1720	1434
	rel. (%)	97,2	95,8	94,4	91,9	92,4
Exponierte	abs.	86	110	130	152	118
	rel. (%)	2,8	4,2	5,6	8,1	7,6
<b>Anticholinergika (kein K<sub>i</sub>)</b>						
nicht Exponierte	abs.	2460	2099	1794	1383	1162
	rel. (%)	79,9	79,3	77,2	73,9	74,9
Exponierte	abs.	618	547	529	489	390
	rel. (%)	20,1	20,7	22,8	26,1	25,1

## ANHANG

Tabelle 60: Geschlechtsspezifische Prävalenz der Anticholinergika klassifiziert nach ihrer M<sub>1</sub>- Rezeptoraffinität

AgeCoDe-Datensatz		Baseline		Follow- Up 1		Follow- Up 2		Follow- Up 3		Follow- Up 4	
		2003	1075	1714	932	1526	797	1231	641	1030	522
K <sub>i</sub> 100		Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
keine Exposition	abs.	1872	1038	1582	895	1405	762	1113	609	945	502
	rel. (%)	93,5%	96,6%	92,3%	96,0%	92,1%	95,6%	90,4%	95,0%	91,7%	96,2%
Exposition	abs.	131	37	132	37	121	35	118	32	85	20
	rel. (%)	6,5%	3,4%	7,7%	4,0%	7,9%	4,4%	9,6%	5,0%	8,3%	3,8%
<b>K<sub>i</sub> &gt; 100 nM</b>											
keine Exposition	abs.	1942	1050	1645	891	1437	756	1119	601	939	495
	rel. (%)	97,0%	97,7%	96,0%	95,6%	94,2%	94,9%	90,9%	93,8%	91,2%	94,8%
Exposition	abs.	61	25	69	41	89	41	112	40	91	27
	rel. (%)	3,0%	2,3%	4,0%	4,4%	5,8%	5,1%	9,1%	6,2%	8,8%	5,2%
<b>Anticholinergika (no K<sub>i</sub>)</b>											
keine Exposition	abs.	1626	834	1370	729	1181	613	908	475	766	396
	rel. (%)	81,2%	77,6%	79,9%	78,2%	77,4%	76,9%	73,8%	74,1%	74,4%	75,9%
Exposition	abs.	377	241	344	203	345	184	323	166	264	126
	rel. (%)	18,8%	22,4%	20,1%	21,8%	22,6%	23,1%	26,2%	25,9%	25,6%	24,1%

## ANHANG

Tabelle 61: Altersgruppenspezifische Prävalenz der Anticholinergika klassifiziert nach ihrer M<sub>1</sub>- Rezeptoraffinität

AgeCoDe-Datensatz		Baseline			Follow- Up 1			Follow- Up 2			Follow- Up 3			Follow- Up 4		
N		1654	1143	281	1447	980	219	1307	845	171	1069	685	118	910	555	87
K <sub>i</sub> 100		75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85	75 - 79	80 - 84	>= 85
keine Exposition	abs.	1562	1077	271	1360	908	209	1214	793	160	977	636	109	843	523	81
	rel. (%)	94,4%	94,2%	96,4%	94,0%	92,7%	95,4%	92,9%	93,8%	93,6%	91,4%	92,8%	92,4%	92,6%	94,2%	93,1%
Exposition	abs.	92	66	10	87	72	10	93	52	11	92	49	9	67	32	6
	rel. (%)	5,6%	5,8%	3,6%	6,0%	7,3%	4,6%	7,1%	6,2%	6,4%	8,6%	7,2%	7,6%	7,4%	5,8%	6,9%
<b>K<sub>i</sub> &gt; 100 nM</b>																
keine Exposition	abs.	1609	1109	274	1389	938	209	1243	789	161	1003	617	100	851	507	76
	rel. (%)	97,3%	97,0%	97,5%	96,0%	95,7%	95,4%	95,1%	93,4%	94,2%	93,8%	90,1%	84,7%	93,5%	91,4%	87,4%
Exposition	abs.	45	34	7	58	42	10	64	56	10	66	68	18	59	48	11
	rel. (%)	2,7%	3,0%	2,5%	4,0%	4,3%	4,6%	4,9%	6,6%	5,8%	6,2%	9,9%	15,3%	6,5%	8,6%	12,6%
<b>Anticholinergika (kein K<sub>i</sub>)</b>																
keine Exposition	abs.	1328	911	221	1157	774	168	1027	639	128	803	499	81	680	412	70
	rel. (%)	80,3%	79,7%	78,6%	80,0%	79,0%	76,7%	78,6%	75,6%	74,9%	75,1%	72,8%	68,6%	74,7%	74,2%	80,5%
Exposition	abs.	326	232	60	290	206	51	280	206	43	266	186	37	230	143	17
	rel. (%)	19,7%	20,3%	21,4%	20,0%	21,0%	23,3%	21,4%	24,4%	25,1%	24,9%	27,2%	31,4%	25,3%	25,8%	19,5%

## ANHANG

### Verwendete Arzneimittel und dazugehörige ATC- Codes

Tabelle 62: Übersicht der in den Analysen verwendeten Antidepressiva und die dazugehörigen ATC-Codes unterteilt nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS

<b>nicht-PRISCUS Antidepressiva</b>	
Substanz/ Substanzklasse	<b>WidO ATC-Codes</b>
<b>N06A ANTIDEPRESSIVA</b>	
<b>N06AA Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer</b>	
Desipramin	N06AA01
Opipramol	N06AA05
Lofepramin	N06AA07
Dibenzepin	N06AA08
Nortriptylin	N06AA10
Protriptylin	N06AA11
Iprindol	N06AA13
Melitracen	N06AA14
Butriptylin	N06AA15
Dosulepin	N06AA16
Amoxapin	N06AA17
Dimetacrin	N06AA18
Amineptin	N06AA19
Noxiptilin	N06AA20
Quinupramin	N06AA23
<b>N06AB Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer</b>	
Zimeldin	N06AB02
Citalopram	N06AB04
Paroxetin	N06AB05
Sertralin	N06AB06
Alaproclat	N06AB07
Fluvoxamin	N06AB08
Etoiperidon	N06AB09
Escitalopram	N06AB10
<b>N06AF Monoaminoxidasehemmer, nichtselektiv</b>	
Isocarboxazid	N06AF01

## ANHANG

Nialamid	N06AF02
Phenelzin	N06AF03
Iproniazid	N06AF05
Iproclozid	N06AF06
Moclobemid	N06AG02
Toloxaton	N06AG03
<b>N06AH Homöopathische und anthroposophische Antidepressiva</b>	
Hypericum	N06AH01
<b>N06AH10 Verschiedene</b>	
<b>N06AP Pflanzliche Antidepressiva</b>	
Johanniskraut	N06AP01
Johanniskraut, Kombinationen	N06AP51
Johanniskraut	N05CP03
<b>N06AX Andere Antidepressiva</b>	
Oxitriptan	N06AX01
Tryptophan	N06AX02
Mianserin	N06AX03
Nomifensin	N06AX04
Trazodon	N06AX05
Nefazodon	N06AX06
Minaprin	N06AX07
Bifemelan	N06AX08
Viloxazin	N06AX09
Oxaflozan	N06AX10
Mirtazapin	N06AX11
Bupropion	N06AX12
Medifoxamin	N06AX13
Tianeptin	N06AX14
Pivagabin	N06AX15
Venlafaxin	N06AX16
Milnacipran	N06AX17
Reboxetin	N06AX18
Gepiron	N06AX19
Duloxetin	N06AX21
Agomelatin	N06AX22
Desvenlafaxin	N06AX23

## ANHANG

Pipofezin	N06AX24
<b>N06CA Antidepressiva in Kombination mit Psycholeptika</b>	
Melitracen und Psycholeptika	N06CA02
Tranlycypromin und Psycholeptika	N06CA03
Oxitriptan und Psycholeptika	N06CA04
Nomifensin und Psycholeptika	N06CA05
Nortriptylin und Psycholeptika	N06CA06
Dosulepin und Psycholeptika	N06CA10
<b>PRISCUS Antidepressiva</b>	
<b>Antidepressiva- trizyklisch</b>	
Amitriptylin	N06AA09
Amitriptylinoxid	N06AA25
Amitriptylin und Psycholeptika	N06CA01
Doxepin	N06AA12
Imipramin	N06AA02
Imipraminoxid	N06AA03
Clomipramin	N06AA04
Maprotilin	N06AA21
Trimipramin	N06AA06
Fluoxetin	N06AB03
Tranlycypromin	N06AF04
Tranlycypromin und Psycholeptika	N06CA03



## ANHANG

Tabelle 63: Übersicht der in den Analysen verwendeten Neuroleptika und die dazugehörigen ATC- Codes unterteilt nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS

<b>Neuroleptika (Antipsychotika)</b>	<b>N05A</b>
<b>(Nicht-PRISCUS)</b>	
<b>Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette</b>	<b>N05AA</b>
Chlorpromazin	N05AA01
Promazin	N05AA03
Acepromazin	N05AA04
Triflupromazin	N05AA05
Cyamemazin	N05AA06
Chlorproethazin	N05AA07
<b>Phenothiazine mit Piperazinstruktur</b>	<b>N05AB</b>
Dixyrazin	N05AB01
Prochlorperazin	N05AB04
Thiopropazat	N05AB05
Trifluoperazin	N05AB06
Acetophenazin	N05AB07
Thiopropoperazin	N05AB08
Butaperazin	N05AB09
Perazin	N05AB10
Metofenazat	N05AB13
<b>Phenothiazine mit Piperidinstruktur</b>	<b>N05AC</b>
Periciazin	N05AC01
Mesoridazin	N05AC03
Pipotiazin	N05AC04
<b>Butyrophenon-Derivate</b>	<b>N05AD</b>
Trifluoperidol	N05AD02
Melperon	N05AD03
Moperon	N05AD04
Pipamperon	N05AD05
Bromperidol	N05AD06
Benperidol	N05AD07
Droperidol	N05AD08
Fluanison	N05AD09
<b>Indol-Derivate</b>	<b>N05AE</b>
Oxypertin	N05AE01
Molindon	N05AE02

## ANHANG

Sertindol	N05AE03
Ziprasidon	N05AE04
<b>Thioxanthen-Derivate</b>	<b>N05AF</b>
Flupentixol	N05AF01
Clopentixol	N05AF02
Chlorprothixen	N05AF03
Tiotixen	N05AF04
Zuclopentixol	N05AF05
<b>Diphenylbutylpiperidin-Derivate</b>	<b>N05AG</b>
Fluspirilen	N05AG01
Pimozid	N05AG02
Penfluridol	N05AG03
<b>Diazepine, Oxazepine, Thiazepine und Oxepine</b>	<b>N05AH</b>
Loxapin	N05AH01
Quetiapin	N05AH04
Asenapin	N05AH05
Clotiapin	N05AH06
<b>Benzamide</b>	<b>N05AL</b>
Sulpirid	N05AL01
Sultoprid	N05AL02
Tiaprid	N05AL03
Remoxiprid	N05AL04
Amisulprid	N05AL05
Veraliprid	N05AL06
Levosulpirid	N05AL07
Lithium	N05AN
Lithium	N05AN01
<b>Andere Antipsychotika</b>	<b>N05AX</b>
Prothipendyl	N05AX07
Risperidon	N05AX08
Mosapramin	N05AX10
Zotepin	N05AX11
Aripiprazol	N05AX12
Paliperidon	N05AX13
Reserpin	N05AX15
<b>PRISCUS</b>	

## ANHANG

Thioridazin	N05AC02
Fluphenazin	N05AB02
Levomepromazin	N05AA02
Perphenazin	N05AB03
Haloperidol (> 2 mg)	N05AD01
Olanzapin (> 10 mg)	N05AH03
Clozapin	N05AH02

Tabelle 64: Übersicht der in den Analysen verwendeten BDZ und die dazugehörigen ATC-Codes unterteilt nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS

<b>Langwirksame Benzodiazepine</b>	
<b>nicht-PRISCUS</b>	
Ketazolam	N05BA10
Halazepam	N05BA13
Pinazepam	N05BA14
Ethylloflazepat	N05BA18
Cloxazolam	N05BA22
Oxazolam	N05BA26
Estazolam	N05CD04
Quazepam	N05CD10
Clonazepam	N03AE01
Nordazepam	N05BA16
Fludiazepam	N05BA17
<b>Kurz- und mittellangwirksame Benzodiazepine</b>	
<b>nicht-PRISCUS</b>	
Adinazolam	N05BA07
Camazepam	N05BA15
Etizolam	N05BA19
Clotiazepam	N05BA21
Tofisopam	N05BA23
Metaclazepam	N05BA24
Midazolam	N05CD08, N03AE02
Loprazolam	N05CD11
Doxefazepam	N05CD12
Cinolazepam	N05CD13

## ANHANG

<b>Langwirksame Benzodiazepine</b>	
<b>PRISCUS</b>	
Chlordiazepoxid	N05BA02
Diazepam	N05BA01
Flurazepam	N05CD01
Dikaliumchlorazepat	N05BA05
Bromazepam	N05BA08
Prazepam	N05BA11
Clobazam	N05BA09
Nitrazepam	N05CD02
Flunitrazepam	N05CD03
Medazepam	N05BA03
<b>Kurz- und mittellangwirksame Benzodiazepine</b>	
<b>PRISCUS</b>	
Alprazolam	N05BA12
Temazepam	N05CD07
Triazolam	N05CD05
Lorazepam	N05BA06
Oxazepam	N05BA04
Lormetazepam	N05CD06
Brotizolam	N05CD09
Zolpidem	N05CF02
Zopiclon	N05CF01
Zaleplon	N05CF03
Tetrazepam	M03BX07
Eszopiclon	N05CF04
Lorazepam, Kombinationen	N05BA56

Tabelle 65: Übersicht der in den Analysen verwendeten Anticholinergika unterteilt nach ihrer Affinität zum M<sub>1</sub>-Rezeptor

<b>Anticholinergika mit K<sub>i</sub> Werten &lt; 100 nM</b>	<b>ATC- Code</b>
Amitriptyline	N06AA09, N06AA25, N06CA01
Atropine	S01FA01, S01FA51, V03AB44, A02AG02, A03BA01, A03CB03, G04BD15,,G04BD65
Belladonna	A03BA04, A03CB02

## ANHANG

Hyoscyamine	A03BA03, A03CB31, A03BA03
Benztropine	N04AC01, N04AC30
Biperiden	N04AA02
Chlorpromazine	N05AA01
Chlorprothixene	N05AF03
Clemastin	R06AA04, R06AA54, D04AA14
Clomipramine	N06AA04
Clozapine	N05AH02
Cyproheptadine	A15AA01, A15AA51, R06AX02
Cyclobenzaprine	M03BX08
Darifenacin	G04BD10
Desipramine	N06AA01
Dicyclomine	A03AA07, G04BD13, G04BD63
Diphenhydramine	A04AB05, A04AB55, D04AA32, D04AA82, N01BX06, N05CM20, N05CX07
Dothiepin	N06AA16, N06CA10
Doxepin	N06AA12
Fesoterodine	G04BD11
Glycopyrrolate	QAV
Homatropine	S01FA05
Imipramine	N06AA02, N06AA03
Loxapine	N05AH01
Mesoridazine	N05AC03
Methscopolamine	QAV
Nortriptyline	N06AA10, N06CA06
Olanzapine	N05AH03
Orphenadrine	M03BC01, M03BC51, N04AB02
Oxybutynin	G04BD04
Paroxetine	N06AB05
Procyclidine	N04AA04
Promethazine	N05CM22, N05CX13, R06AD02, C05AX14, D04AA40, V03AB05, A04AB58, D04AA10, R06AD10, R06AD52

## ANHANG

Propantheline	QAV
Protriptyline	N06AA11
Quetiapine	N05AH04
Scopolamine	S01FA02, A04AD01, A04AD51, N05CM05
Solifenacin	G04BD08
Thioridazine	N05AC02
Tolterodine	G04BD07
Triflupromazine	A04AD06
Trihexyphenidyl	N04AA01, N05AA05
Trimipramine	N06AA06
Tropium	QAV
<b>Anticholinergika mit K<sub>i</sub> Werten &gt; 100 nM</b>	<b>ATC- Code</b>
Amoxapine	N06AA17
Brompheniramine	R06AB01, R06AB51
Carbinoxamine	R06AA08
Chlorpheniramine	R06AB04, R06AB54
Cimetidine	A02BA01, A02BA51
Citalopram	N06AB04
Dimenhydrinate	A04AB02, A04AB52
Duloxetine	N06AX21, G04BX18
Escitalopram	N06AB10
Fentanyl	N01AH01, N01AH51, N02AB03
Fluoxetine	N06AB03
Fluphenazine	N05AB02
Haloperidol	N05AD01
Hydroxyzin	N05BB01, N05BB01, N05BB51, R06AX32
Ketamine	N01AX03, N01AX14
Meclizine	R06AE05, R06AE05, R06AE55, A04AB04, A04AB54
Methotrimeprazine	N05AA02
Molindone	N05AE02
Perphenazine	N05AB03

## ANHANG

Pimozide	N05AG02
Pramipexol	N04BC05
Prochlorperazine	N05AB04
Pyrilamine	R06AC01, D04AA02
Ranitidine	A02BA02, A02BA07
Risperidone	N05AX08
Thiothixene	N05AF04
Trazodone	N06AX05
Trifluoperazine	N05AB06
Tripolidine	R06AX07
Ziprasidon	N05AE04
<b>Anticholinergika ohne K, Wert Information</b>	<b>ATC-Code</b>
Amantadine	N04BB01, J05AC04
Amoxicillin	J01CA04, J01CR02, A02BD01, A02BD03, A02BD04, A02BD05, A02BD06, A02BD07
Azatadine	R06AX09
Baclofen	M03BX01
Bucizine	R06AE51, R06AE01
Carbidopa	N04BA01, N04BA03, N04BA04, N04BA05, N04BA06, N04BA10, N04BA11
Carisoprodol	M03BA02, M03BA52, M03BA72
Celecoxib	L01XX33, M01AH01
Cephalexin	J01DB01
Cetirizine	R06AE07, R06AE09, R06AE57
Clidinium (und Psychoanaleptika)	A03CA02
Cyclizine	R06AE03, R06AE53, R06AE04
Dexchlorpheniramine	R06AB02, R06AB52
Dexbrompheniramine	R06AB06, R06AB56
Diazepam	N05BA01
Digoxin	C01AA05, C01AA55, C01AA02, C01AA08, C01AA52, C01AA58
Diphenoxylate	A07DA01, A07DA51
Donepezil	N06DA02, N06DA52
Entacapone	N04BX02
Flavoxate	G04BD02
Furosemide	C03CA01, C03CB01, C03EB01, C03EB21
Hydrocodone	R05DA03
Lansoprazole	A02BC03, A02BC06, A02BD02, A02BD03, A02BD07
Levofloxacin	J01MA12, S01AE05

## ANHANG

Lithium	N05AN01
Loperamide	A07DA03, A07DA05, A07DA53
Loratadine	R06AX13, R06AX27
Metformin	A10BA02, A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD12
Methocarbamol	M03BA03, M03BA53, M03BA73
Metoclopramide	N02CX59, A03FA01, A03FA51
Mirtazapine	N06AX11
Pericyazine	N05AC01
Phenindamine	R06AX04
Pheniramine	R06AB05, D04AA38
Phenyltoloxamine	
Phenytoin	N03AB02, N03AB05, N03AB52
Pseudoephedrine	R01BA02, R01BA52
Scopolamine topical	
Selegiline	N04BD01
Temazepam	N05CD07
Tizanidine	M03BX02
Topiramate	N03AX11, N02CX12
Trimethobenzamide	
Doxylamine	R06AA09, R06AA59, A04AB56, N05CM21
Propoxyphene	N02AC04, N02AC54, N02AC74
Disopyramide	C01BA03
Levodopa	s. Carbidopa

Tabelle 66: Übersicht der in den Analysen verwendeten Anticholinergika und die dazugehörigen ATC- Codes unterteilt nach PRISCUS/ nicht-PRISCUS

<b>Anticholinergika</b>	
<b>PRISCUS</b>	
<b>Antihistaminika</b>	
Hydroxyzin	N05BB01, N05BB01, N05BB51, R06AX32
Clemastin	R06AA04, R06AA54, D04AA14
Dimetinden	D04AA13 R06AB03
Chlorphenamin	R06AB04
Tripolidin	R06AX07
<b>Urologische Spasmolytika</b>	
Oxybutynin	G04BD04
Tolterodin	G04BD07
Solifenacin	G04BD08
<b>Anticholinergika</b>	
<b>Nicht-PRISCUS</b>	
Amitriptyline	N06AA09, N06AA25, N06CA01
Atropine	S01FA01, S01FA51, V03AB44, A02AG02, A03BA01, A03CB03, G04BD15, G04BD65
Belladonna	A03BA04, A03CB02
Hyoscyamine	A03BA03, A03CB31, A03BA03



## ANHANG

Benztropine	N04AC01, N04AC30
Biperiden	N04AA02
Chlorpromazine	N05AA01
Chlorprothixene	N05AF03
Clomipramine	N06AA04
Clozapine	N05AH02
Cyproheptadine	A15AA01, A15AA51, R06AX02
Cyclobenzaprine	M03BX08
Darifenacin	G04BD10
Desipramine	N06AA01
Dicyclomine	A03AA07, G04BD13, G04BD63
Diphenhydramine	A04AB05, A04AB55, D04AA32, D04AA82, N01BX06, N05CM20, N05CX07
Dothiepin	N06AA16, N06CA10
Doxepin	N06AA12
Fesoterodine	G04BD11
Glycopyrrolate	QAV
Homatropine	S01FA05
Imipramine	N06AA02, N06AA03
Loxapine	N05AH01
Mesoridazine	N05AC03
Methscopolamine	QAV
Nortriptyline	N06AA10, N06CA06
Olanzapine	N05AH03
Orphenadrine	M03BC01, M03BC51, N04AB02
Paroxetine	N06AB05
Procyclidine	N04AA04
Promethazine	N05CM22, N05CX13, R06AD02, C05AX14, D04AA40, V03AB05, A04AB58, D04AA10, R06AD10, R06AD52
Propantheline	QAV
Protriptyline	N06AA11
Quetiapine	N05AH04
Scopolamine	S01FA02, A04AD01, A04AD51, N05CM05
Thioridazine	N05AC02
Triflupromazine	A04AD06
Trihexyphenidyl	N04AA01, N05AA05
Trimipramine	N06AA06
Trospium	QAV
<b>Anticholinergika mit K<sub>i</sub> Werten &gt; 100 nM</b>	<b>ATC- Code</b>
Amoxapine	N06AA17
Brompheniramine	R06AB01, R06AB51
Carbinoxamine	R06AA08
Chlorpheniramine	R06AB04, R06AB54
Cimetidine	A02BA01, A02BA51
Citalopram	N06AB04
Dimenhydrinate	A04AB02, A04AB52
Duloxetine	N06AX21, G04BX18
Escitalopram	N06AB10
Fentanyl	N01AH01, N01AH51, N02AB03
Fluoxetine	N06AB03
Fluphenazine	N05AB02
Haloperidol	N05AD01
Ketamine	N01AX03, N01AX14
Meclizine	R06AE05, R06AE05, R06AE55, A04AB04, A04AB54
Methotrimeprazine	N05AA02
Molindone	N05AE02
Perphenazine	N05AB03
Pimozide	N05AG02
Pramipexol	N04BC05
Prochlorperazine	N05AB04
Pyrilamine	R06AC01, D04AA02
Ranitidine	A02BA02, A02BA07
Risperidone	N05AX08
Thiothixene	N05AF04

## ANHANG

Trazodone	N06AX05
Trifluoperazine	N05AB06
Ziprasidon	N05AE04
<b>Anticholinergika ohne Ki Wert Information</b>	<b>ATC-Code</b>
Amantadine	N04BB01,J05AC04
Amoxicillin	J01CA04, J01CR02, A02BD01, A02BD03, A02BD04, A02BD05, A02BD06, A02BD07
Azatadine	R06AX09
Baclofen	M03BX01
Bucizine	R06AE51,R06AE01
Carbidopa	N04BA01, N04BA03, N04BA04, N04BA05, N04BA06, N04BA10, N04BA11
Carisoprodol	M03BA02, M03BA52, M03BA72
Celecoxib	L01XX33, M01AH01
Cephalexin	J01DB01
Cetirizine	R06AE07, R06AE09, R06AE57
Clidinium (und Psychoanaleptika)	A03CA02
Cyclizine	R06AE03, R06AE53, R06AE04
Dexchlorpheniramine	R06AB02, R06AB52
Dexbrompheniramine	R06AB06, R06AB56
Diazepam	N05BA01
Digoxin	C01AA05, C01AA55, C01AA02, C01AA08, C01AA52, C01AA58
Diphenoxylate	A07DA01, A07DA51
Donepezil	N06DA02, N06DA52
Entacapone	N04BX02
Flavoxate	G04BD02
Furosemide	C03CA01, C03CB01, C03EB01, C03EB21
Hydrocodone	R05DA03
Lansoprazole	A02BC03, A02BC06, A02BD02, A02BD03, A02BD07
Levofloxacin	J01MA12, S01AE05
Lithium	N05AN01
Loperamide	A07DA03, A07DA05, A07DA53
Loratadine	R06AX13,R06AX27
Metformin	A10BA02, A10BD02, A10BD03, A10BD05, A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD12
Methocarbamol	M03BA03, M03BA53, M03BA73
Metoclopramide	N02CX59, A03FA01, A03FA51
Mirtazapine	N06AX11
Pericyazine	N05AC01
Phenindamine	R06AX04
Pheniramine	R06AB05, D04AA38
Phenyltoloxamine	
Phenytoin	N03AB02, N03AB05, N03AB52
Pseudoephedrine	R01BA02, R01BA52
Scopolamine topical	
Selegiline	N04BD01
Temazepam	N05CD07
Tizanidine	M03BX02
Topiramat	N03AX11, N02CX12
Trimethobenzamide	
Doxylamine	R06AA09, R06AA59, A04AB56, N05CM21
Propoxyphene	N02AC04, N02AC54, N02AC74
Disopyramide	C01BA03
Levodopa	s. Carbidopa

### III Danksagung

Mein Dank gilt allen Personen, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben:

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Britta Hänisch, für die Bereitstellung des interessanten Themas und der hervorragenden Arbeitsbedingungen, die Aufnahme in Ihre Arbeitsgruppe, die vielfachen Möglichkeiten der Tagungs- und Kongressteilnahmen sowie die intensive Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Jaehde möchte ich für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter danken, die Möglichkeit der aktiven Teilnahme an dem Doktorandenseminar sowie die daraus resultierende konstruktive Kritik für die Beendigung der Arbeit.

Zudem möchte ich Dr. Dr. Klaus von Holt für die immerwährende Unterstützung während meiner Doktorandenzeit danken. Danke für die bereichernden fachlichen und persönlichen Gespräche und dass du themenungebunden immer ein toller Gesprächspartner und (Kongress-) Begleiter für mich warst.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe *Pharmakoepidemiologie bei Neurodegenerativen Erkrankungen* unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Hänisch, für das stets angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Mein Dank gilt insbesondere Dr. Willy Gomm für die statistische Unterstützung, Daniela Gornyk und Dr. Franziskus Schützeichel für die tolle freundschaftliche Stimmung und Fröhlichkeit im Büro, Dr. Amalia Diaz-Lakava für die fachlichen Diskussionen, Debora Parker für die freundschaftlichen Gespräche, Dr. Julien Soós für die immerwährende Motivation und Stärkung und Arne Brettschneider für die gewissenhafte Überprüfung der K<sub>i</sub>-Recherche.

Auch der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. Marco Weiergräber, insbesondere Dr. Anna Papazoglou und Moritz Liebermann, möchte ich für den Rückhalt und die motivierenden fachlichen und persönlichen Gespräche innerhalb und außerhalb der Büroräume danken.

Durch euch wird mir meine Doktorandenzeit stets in guter Erinnerung bleiben.

Bei Prof. Dr. Kresse, Daniela Gornyk und Ulrike Ulrike Schnyder bedanke ich mich für die mühevollen Tätigkeit des Korrekturlesens.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinem Vater Prof. Dr. Udo Thome meiner Mutter Sabine Thome meinem Bruder Thomas Thome, meinem Ehemann Julien und meinen Kindern Jonah, Luisa und Jakob für den Rückhalt, das Vertrauen, das Verständnis und die Geduld, besonders in den anstrengenden Phasen der emotionalen Vielfachbelastung.

Ingrid Thome und Winfried Wagner danke ich darüber hinaus für die immerwährende, jahrelange Unterstützung, den Zuspruch und den bedingungslosen Rückhalt.